

高效光学断层成像 方法研究

作者姓名 任胜寒

指导教师姓名、职称 梁继民 教授

申请学位类别 工学博士

学校代码 10701
分 类 号 TP391

学 号 1102110193
密 级 公开

西安电子科技大学

博士学位论文

高效光学断层成像 方法研究

作者姓名：任胜寒

一级学科：控制科学与工程

二级学科：模式识别与智能系统

学位类别：工学博士

指导教师姓名、职称：梁继民 教授

学 院：电子工程学院

提交日期：2016 年 6 月

A study on efficient method for optical tomography

A thesis submitted to
XIDIAN UNIVERSITY
in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Doctor
in Pattern Recognition and Intelligent System

By
Shenghan Ren
Supervisor: Jimin Liang Title: **Professor**
June 2016

西安电子科技大学 学位论文独创性（或创新性）声明

秉承学校严谨的学风和优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢中所罗列的内容以外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果；也不包含为获得西安电子科技大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同事对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文若有不实之处，本人承担一切法律责任。

本人签名：_____ 日 期：_____

西安电子科技大学 关于论文使用授权的说明

本人完全了解西安电子科技大学有关保留和使用学位论文的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权属于西安电子科技大学。学校有权保留送交论文的复印件，允许查阅、借阅论文；学校可以公布论文的全部或部分内容，允许采用影印、缩印或其它复制手段保存论文。同时本人保证，结合学位论文研究成果完成的论文、发明专利等成果，署名单位为西安电子科技大学。

保密的学位论文在__年解密后适用本授权书。

本人签名：_____ 导师签名：_____

日 期：_____ 日 期：_____

摘要

光学分子影像作为分子影像技术中的重要组成部分，同其它分子影像技术相比具有更强的组织特异性和靶向性，而且具有低成本、高通量、非接触的优势。利用光学断层成像技术对生物体内的光源进行重建，可以对组织内部的光源信息进行定量分析。光学断层成像研究的核心问题包括光在生物组织中前向传输的精确建模和对光源信息的逆向重建。目前光学断层成像的前向传输和逆向重建方法研究中均存在求解效率低下、处理流程复杂的问题。如何高效地对光学断层重建问题进行快速建模和求解，是目前光学分子影像研究的热点。本文针对自发荧光断层成像求解过程复杂，数据处理困难，以及自发荧光断层成像的病态性等问题，围绕着光学传输的前向问题和逆向重建过程展开研究。针对复杂生物组织中的光传输问题，开发了光学分子影像仿真平台，提出了多种并行加速求解方法；针对逆向重建时数据处理复杂的问题，提出了基于多图谱配准和自适应体素划分的方法。本文主要成果包括以下方面：

第一，针对复杂生物组织中光传输过程的仿真问题，开发了光学分子影像仿真平台（molecular optical simulation environment， MOSE）。MOSE 底层采用基于蒙特卡洛仿真（Monte Carlo， MC）和自由空间内光传输算法分别对光子在生物组织内和自由空间中的传输过程进行仿真。该平台支持多种光学成像模态的仿真，包括自发荧光成像、扩散光学成像、激发荧光成像。同其它光传输仿真软件相比，该平台提供交互界面和实时的可视化图形显示功能，为光学分子影像的仿真提供有利的仿真工具。通过真实验验证，表明该平台的仿真结果与真实设备采集的结果具有很好的一致性。

第二，针对光子在生物组织中传输的 MC 仿真效率低的问题，分别提出了基于多核并行和基于图形处理单元（graphic process unit， GPU）并行加速的策略。由于光子在 MC 仿真中具有相互独立性，光子传输的 MC 仿真过程非常适合并行加速。开放式多任务处理（open multi-processing， OpenMP）技术具有高度的并行抽象性，因此本文提出的多核 CPU 并行加速方法采用 OpenMP 技术实现。考虑到近些年 GPU 在并行计算中的广泛应用，本文基于四面体模型和计算统一设备构架（CUDA）实现了 GPU 并行加速的的 MC 仿真，对数据存储、读取、写入和随机数发生器等方面进行优化，。实验结果表明，两种加速方法具有更好的加速性能。

第三，针对简化球谐波函数（simplified spherical harmonic equations， SP_N）求解光子传输问题效率低且求解过程复杂的问题，提出了基于 GPU 加速的 SP_N方程求解方法。SP_N方程求解光传输过程包括系统矩阵的构建和求逆过程。利用 CUDA 技术，本文在构建系统矩阵和线性方程组求解过程中均作了 GPU 加速处理。考虑到系统矩阵的稀疏性，系统矩阵采用压缩稀疏行存储格式，矩阵的求逆过程采用共轭梯度方法

求解。本文分别在规则仿体、复杂仿体和小鼠实验上将提出的算法同传统方法进行了测试，测试指标包括计算精度和加速比，结果表明本文提出的方法在保证精度的前提下具有较高的处理效率，最高加速比可达 25。

最后，针对多模态自发荧光断层成像（bioluminescence tomography，BLT）系统中生物组织分割困难和四面体剖分复杂的问题，提出了基于多图谱配准和自适应体素划分的方法来加速 BLT 重建过程。考虑到图谱配准的方法在图像自动分割中的适用性，将基于多图谱配准的方法用于小鼠解剖结构的自动分割处理，以解决小鼠内部软组织对比度低而难以分割的问题；针对传统 BLT 重建必须对组织进行四面体剖分的过程，将组织进行自适应体素划分；采用基于自适应体素的有限元方法对 BLT 进行重建，可避免复杂的四面体剖分过程，降低数据处理量，提高求解效率。BLT 重建实验结果表明本文提出的方法能够高效和准确的进行 BLT 重建。

关键词：光学断层成像， GPU 加速，蒙特卡洛仿真，图谱配准，光源重建

ABSTRACT

As an important part of the molecular optical imaging technique, optical molecular imaging technique has the advantages of low cost, high sensitivity, high specificity, and non-invasive compared with other imaging techniques. The reconstruction of internal light source distribution of the organism by using optial tomography technique can give the quantitative result of the labeled cells in the internal body. The research of optical tomography focuses on the modeling of light propagation in biological tissues and the accurate reconstruction of the light source. There are still some problems that the calculations of the forward model and inverse problem are inefficient and complex on the research of optical tomography. The fast modeling and calculation of the optical tomography with high efficiency are the hotspots of the optical molecular research. The paper is focused on the research of light propagation and light source reconstruction. We developed molecularoptical simulation environment and proposed many parellel acceleration algorithms for the study of light propagation in complex biological tissues. We also proposed the fast reconstruction method forbioluminescence tomography (BLT) based on the multi-atlas registration and adaptive hexahedral voxeldiscretization to reduce the complex procedure of BLT. Themain content of the paper is introduced as follows.

First, we developed a software platform for the simulation of light propagation in turbid media named the “Molecular Optical Simulation Environment (MOSE)”. MOSE is able to simulate light propagation in both turbid media with complicated structures and free space based on the Monte Carlo (MC) method and Lambertian source theory respectively. MOSE supports many simulation models of optical imaging, including BLT, fluorescence molecular tomography (FMT), and diffuse optical tomography (DOT). The graphic user interface of MOSE provides a friendly interface and a 3D visualization of the simulation results, which makes MOSE a very useful tool for studying light propagation. In the accuracy validation experiment, the normalized flux density between the simulation results and the real experiment have good agreement.

Second, we proposed two parallel acceleration frameworks for MC simulation of light propagation, which are based on multicore acceleration and GPU acceleration respectively. The photons in MC simulation are independent of one another, which makes it suitable for parrellel acceleration. We implement multicore acceleration of MC simulation with OpenMP technique because OpenMP provides a high-level abstract description of parallel

algorithms. Considering the pervasive application of GPU acceleration, we implement the GPU acceleration with compute unified device architecture (CUDA). The storage format, data structure and data transmission are optimized with the feature of GPU hardware. The random number generator which is run on GPU is also optimized. The simulation result shows that both the parallel acceleration framework have large advantages over the traditional MC simulation software.

Third, simplified spherical harmonics approximation (SP_N) equations have been widely used in modeling light propagation in biological tissues. However, with the increase of the order N , the computational burden would severely aggravate. In this study, a GPU accelerated framework was proposed for SP_N equations (termed as the GPU-based method), which facilitated its applications in the three dimensional optical imaging. The assembling and inverse calculation of system matrix are both accelerated by GPU-based method which is implemented by CUDA. The SP_N equations were solved with the finite element method whose matrices were stored with a compressed sparse row (CSR) format. The solution of SP_N equations was converted into the problem of a sparse linear system which was solved by the parallel conjugate gradient (CG) algorithm implemented on GPU. The performance of the GPU-based method was evaluated by comparing with the conventional CPU computation (CPU-based method). The results showed that an approving acceleration capability was obtained for the GPU-based method. The acceleration capability of GPU-based method was strongly affected by the size of mesh. The better speed-up ratio was obtained with the increase of the tetrahedral elements count in the mesh, with the best one being up to 25. In addition, the influence of threads distribution on the acceleration capability of GPU-based method was also investigated. The result shows that GPU-based method has a high speed up ratio while maintaining the accuracy.

Finally, we present a fast reconstruction method for BLT based on the multi-atlas registration and adaptive hexahedral voxels discretization. The aim of this method is to reduce the complexity of the data processing procedure for BLT by using a hybrid Optical/CT system. We adapt the multi-atlas registration algorithm to estimate the organ positions of the mouse instead of manual segmentation. The registration results indicate that the proposed method based on multi-atlas registration can estimate the distribution of organs with great efficiency and high accuracy. In order to avoid the discretization of the tissues into tetrahedral meshes, the hexahedral voxels are adaptively generated from the segmented CT volume. The adaptive hexahedral voxels for BLT reconstruction can not only save the storage space but are also more efficient in data processing compared with

ABSTRACT

tetrahedral meshes. The reconstructed results demonstrate that the proposed method can be employed to reconstruct the bioluminescent source effectively and accurately.

Keywords: Optical tomography, GPU acceleration, Monte Carlo simulation, Atlas registration, light source reconstruction

插图索引

图 1.1 多模态 BLT 系统框图 ^[17]	2
图 1.2 GPU 与 CPU 在浮点运算能力的对比图	9
图 2.1 光子在自由空间和生物组织中传输示意图	14
图 2.2 光子在生物组织中传输的 MC 仿真流程图	15
图 2.3 基于小孔成像和朗伯源原理的光子在自由空间中传输原理图 ^[41]	18
图 2.4 MOSE 的软件框架结构图	19
图 2.5 MOSE 软件 MC 仿真的数据结构图	20
图 2.6 MOSE 软件的主界面视图	21
图 2.7 MOSE 软件中的仿真参数输入界面图	22
图 2.8 MCML 和 MOSE 软件仿真多层板内光子传输的反射结果对比图	23
图 2.9 MCML 和 MOSE 软件仿真多层板内光子传输的透射结果对比图	23
图 2.10 MOSE 和 TIMOS 的 MC 仿真结果对比图。(a) 仿体结构图; (b) MOSE 仿真透射结果图; (c) z=0 标记处的透射光强对比图。	24
图 2.11 BLT 的连续波仿真实验与真实实验的结果对比图。(a) 仿体结构; (b) MOSE 仿真环境设置图; (c) MOSE 仿真透射结果。	25
图 2.12 探测器在不同角度下探测到的光强分布结果图。(a-d) 分别为 CCD 探测器在 0 度, 90 度, 180 度, 270 度方向上的探测结果。	26
图 2.13 仿体 BLT 实验和 MOSE 仿真实验图 2.11 红线标记处的结果对比图	26
图 2.14 DOT 仿真验证实验。(a) DOT 仿真环境设置图; (b) 含有肿瘤组织的小鼠表面透射结果; (c) 正常小鼠表面透射结果; (d) 含有肿瘤小鼠的内部吸收结果; (e) 正常小鼠内部吸收结果。	27
图 2.15 FMT 仿真实验图。(a) FMT 仿真环境配置图; (b) 荧光透射结果图。	29
图 2.16 FMT 仿真实验不同时刻的透射结果图。(a) 激发光 0-60ps 透射结果; (b) 激发产生的荧光 50-100ps 透射结果。	30
图 3.1 基于 OpenMP 加速的 MC 仿真光子传输的伪代码	35
图 3.2 基于 GPU 的并行 MC 仿真算法设计流程图	36
图 3.3 规则仿体结构和光传输透射结果图	39
图 3.4 基于 OpenMP 的 MC 仿真加速比随着 CPU 核数的变化曲线图	39
图 3.5 GPU 并行加速实验所用仿体结构图。(a) 规则立方体仿体; (b) 规则圆柱形仿体; (c) 复杂组织仿体; (d) 数字鼠仿体。	40
图 4.1 GPU 加速求解 SPN 方程的流程图	46

图 4.2 共轭梯度方法求解线性方程组的伪代码	47
图 4.3 压缩稀疏行存储格式的矩阵向量内积的核函数代码	48
图 4.4 精度仿真实验所用仿体结构图。(a) 匀质仿体; (b) 混合仿体; (c) 数字小鼠仿体。	49
图 4.5 GPU 加速求解 SPN 方程 (阶数为 1, 3, 5, 7) 与 MC 仿真的对比结果图。(a-b) 均匀仿体透射结果和相对误差对比曲线; (c-d) 复杂非匀质仿体透射结果和相对误差对比曲线; (e-f) 数字小鼠仿体透射结果和相对误差对比曲线。	51
图 4.6 GPU 加速比测试结果图。(a)GPU 加速求解不同阶 SPN 方程同 CPU 求解的加速比结果; (b) 基于 GPU 加速求解 SPN 方程组装矩阵过程的加速比结果。	52
图 4.7 不同 CoopSize 和 BlockSize 下 GPU 加速共轭梯度求解器的加速比结果图	53
图 4.8 GPU 加速共轭梯度求解系统矩阵的收敛性测试结果。(a)求解系统矩阵所需迭代次数同光源网格节点数的关系; (b)共轭梯度求解器不同迭代次数下的误差值。	54
图 4.9 节点数为 3000 的圆柱体构建的 SPN 方程系统矩阵填充率示意图。(a-d) 分别为 1、3、5、7 阶 SPN 方程系统矩阵的填充率。	55
图 5.1 光学/CT 多模态系统 BLT 重建的流程图	59
图 5.2 自适应体素细分算法图。(a) 自适应体素细分示意图; (b) 自适应体素细分算法流程图。	60
图 5.3 正则化的小鼠多图谱数据体绘制渲染图	61
图 5.4 多图谱配准精度测试实验结果图。(a) 待配准小鼠的表面轮廓图; (b) 待配准小鼠内部器官的人工分割结果图; (c) 多图谱配准结果融合后的器官分布图; (d) 多图谱配准分割结果图; (e) 数字小鼠单图谱结构图; (f) 数字小鼠单图谱配准分割结果图。	63
图 5.5 BLT 数值仿真重建实验结果图。(a) 数字小鼠结构; (b) 光传输 MC 仿真结果图; (c) 重建光源和原始数据的体绘制渲染结果; (d) 重建结果的各角度切片视图。	65
图 5.6 BLT 在体小鼠的重建实验结果图。(a) 原始荧光图; (b) 多图谱配准方法分割的小鼠结构; (c) 荧光图像映射到小鼠表面的结果图; (d) 重建光源和原始数据的体绘制渲染结果; (e) 重建结果的各角度切片视图。	66

表格索引

表 1.1 不同光学传输 MC 仿真软件的对比表	6
表 1.2 不同的近似方法数值求解 RTE 方程的优缺点对比表	7
表 2.1 圆柱形规则形状仿体的光学参数	24
表 2.2 670nm 波段下的小鼠器官的光学参数表	28
表 2.3 620nm 波段与 690nm 波段下的小鼠器官的光学参数表	29
表 3.1 规则形状的仿体的光学参数	38
表 3.2 测试运行环境表	39
表 3.3 GPU 并行加速实验测试结果	41
表 4.1 复杂圆柱形仿体在波长为 650nm 下的光学参数表	49
表 4.2 数字小鼠仿体在波长为 650nm 下的光学参数表	50
表 5.1 多图谱配准和单一图谱配准结果	63
表 5.2 小鼠器官的光学参数表	64

缩略语对照表

ARE	average relative error	平均相对误差
BLT	bioluminescence tomography	生物自发光断层成像
CCD	charge coupled device	电子耦合器件
CD	compiler directive	编译程序指令
CPU	centre processing unit	中央处理器
CSR	compressed sparse row	压缩稀疏行
CUDA	compute unified device architecture	计算设备统一构架
CW	continuous wave	连续波
DA	diffusion approximation	扩散近似
DE	diffusion equation	扩散方程
DLL	dynamic link library	动态链接库
DOT	diffuse optical tomography	扩散光学层析成像
FD	frequency domain	频域
FEM	finite element method	有限元方法
FMT	fluorescence molecular tomography	激发荧光断层成像
GPU	graphics processing unit	图形显示处理单元
MC	Monte Carlo	蒙特卡洛
MCML	Monte Carlo for multi-layered media	多层组织蒙特卡洛
MFC	microsoft foundation classes	微软基础类库
MKL	math kernel library	数学核心函数库
MMCM	Mesh-based Monte Carlo method	基于网格的蒙特卡洛方法
MOSE	molecular optical simulation environment	光学分子影像仿真平台
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
MSM	multithread stream multiprocessor	多线程流多处理器
MT	Mersenne twister	梅森旋转算法
NRMSE	normalized root mean square error	归一化均方根误差
OpenGL	open graphics library	开放图形库
OpenMP	open multi-processing	开放式多任务处理
PCA	principle component analysis	主成分分析
PET	positron emission tomography	正电子发射断层成像
RTE	radiative transfer equation	辐射传输方程

SPECT	single photon emission computed tomography	单光子发射断层成像
SP _N	simplified spherical harmonic equations	简化球谐方程
TD	time domain	时域
TIMOS	tetrahedron-based inhomogeneous Monte Carlo optical simulator	基于复杂四面体的光学蒙特卡洛仿真
USI	ultrasound imaging	超声成像
VSL	vector statistical library	矢量统计库

目录

摘要	I
ABSTRACT	III
插图索引	VII
表格索引	IX
缩略语对照表	XI
第一章 绪论	1
1.1 选题背景和研究意义	1
1.2 光学传输模型及光源重建的研究进展	3
1.2.1 光传输的随机统计解法	3
1.2.2 光传输计算的数值解法	6
1.2.3 自发荧光断层重建方法	7
1.3 本文的主要工作	9
第二章 基于 MC 方法的光传输仿真平台	13
2.1 引言	13
2.2 光子在生物组织及自由空间的仿真	14
2.2.1 光子在生物组织的传输仿真	15
2.2.2 光子在自由空间中的传输仿真	17
2.3 光学分子影像仿真平台的设计与实现	18
2.4 光传输实验仿真	21
2.4.1 不同 MC 仿真平台对比实验	22
2.4.2 BLT 的连续波仿真实验	25
2.4.3 DOT 的连续波仿真实验	27
2.4.4 FMT 的时域仿真实验	28
2.5 讨论	30
2.6 本章小结	32
第三章 基于多核和 GPU 并行的 MC 仿真加速方法	33
3.1 引言	33
3.2 基于多核的并行 MC 仿真加速方法	34
3.2.1 基于 OpenMP 的并行加速设计	34
3.2.2 多核并行随机数产生器	35
3.3 基于 GPU 并行的 MC 仿真加速方法	36

3.3.1 并行 MC 仿真算法的设计	36
3.3.2 并行随机数的生成.....	37
3.3.3 访存优化.....	37
3.4 并行加速实验	38
3.4.1 多核并行加速实验.....	38
3.4.2 GPU 并行加速实验.....	39
3.5 本章小结	41
第四章 基于 GPU 加速的简化球谐方程近似的光传输计算	43
4.1 引言	43
4.2 基于 GPU 加速的简化球谐方程近似的光传输计算	44
4.2.1 简化球谐方程的有限元方法的求解.....	44
4.2.2 基于 GPU 加速技术的方法实现.....	45
4.2.3 GPU 加速的共轭梯度法求解线性方程	46
4.3 光传输 SP_N 近似求解实验	48
4.3.1 GPU 加速求解 SP_N 方程的精度验证	48
4.3.2 GPU 加速求解 SP_N 方程的加速性能测试.....	51
4.3.3 GPU 加速共轭梯度求解器的收敛性测试.....	53
4.4 讨论	55
4.5 本章小结	56
第五章 基于多图谱配准和自适应体素细分的自发荧光重建	57
5.1 引言	57
5.2 基于多图谱配准和自适应体素细分的 BLT 重建方法	58
5.2.1 BLT 前向和逆向问题.....	58
5.2.2 自适应体素细分	60
5.2.3 基于多图谱配准的器官分割.....	61
5.3 图谱配准和 BLT 实验	62
5.3.1 多图谱配准精度测试.....	62
5.3.2 BLT 数值仿真实验.....	64
5.3.3 BLT 小鼠在体实验	65
5.4 讨论	66
5.5 本章小结	67
第六章 结论和展望	69
6.1 研究结论	69
6.2 研究展望	70

目录

参考文献	73
致谢	81
作者简介	83

第一章 绪论

1.1 选题背景和研究意义

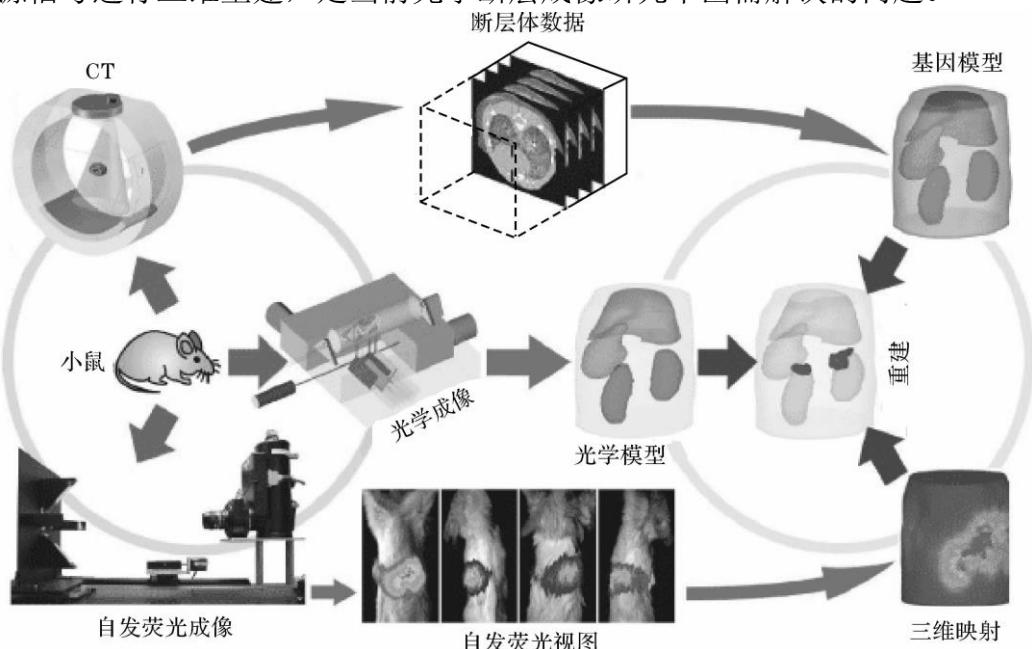
分子影像技术为人类在分子水平研究药效动力学、药物在体定量评估、生物体生长发育、特定基因功能和疾病发生发展变化等的提供了有效的分析工具^[1-3]。分子影像技术能够从细胞、器官、组织、基因水平上观测生物体的新陈代谢^[4]。分子影像的实现方式主要分两类，一种是建立在传统医学影像技术与现代分子探针技术结合基础上的正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声成像(ultrasound imaging, USI)、单光子发射断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)等宏观分子成像，另一种是显微荧光成像，激光共聚焦显微成像等微观分子成像。光学分子成像技术近年来发展较快，包括荧光分子成像、生物发光分子成像、荧光寿命成像、光声成像、太赫兹成像等^[5-8]。

光学分子影像技术作为分子影像技术中的重要组成部分，同其它模态的成像技术相比，具有更强的组织特异性和靶向性，而且具有低成本、高通量、非接触的优势^[9, 10]，已广泛应用于探针的荧光标记、光学的靶向治疗、药代动力学的研究^[11-13]。一般的光学分子影像的成像设备的组成部分包括光信号接收器如电子耦合器件(charge coupled device, CCD)或光电倍增管、激光器、光学透镜、小动物麻醉与监护、计算机以及相关生物医学信号处理等辅助设备。平面成像技术并不能满足现代生物医学研究的需求，要对所观察的荧光目标进行三维定量分析，需要利用光学断层成像技术进行光源重建^[14-16]，从而做进一步分析。

近几十年，随着生物医学光子学的迅猛发展，生物组织光学也为光学分子影像提供了既科学又实用的光在生物组织中传播的数学物理模型，为光学分子断层成像技术的出现奠定了理论基础。同时，人们已经基本掌握了常见物种的组织器官及分子细胞等吸收与散射特性参数的测量技术与方法，获得了不同条件下光学特性参数，这就为光学分子断层成像技术可视化的结果赋予科学含义。现代光学断层成像技术包括：激发荧光断层成像(fluorescence molecular tomography, FMT)技术、扩散光学断层成像(diffuse optical tomography, DOT)技术、自发荧光断层成像(bioluminescence tomography, BLT)技术。BLT系统是最常用的光学断层成像系统，自从2003年美国弗吉尼亚理工大学王革教授等首次报道并开发出BLT系统以来^[17]，越来越多的团队开发了BLT系统^[18-20]。

BLT重建过程首先要对光子在生物组织内的传输过程进行精确建模，包括光子

的吸收、散射等活动，其次要建立高效准确的逆向重建算法。前者属于光学前向传输问题，后者属于光学逆向重建问题。BLT 前向模型所构建的系统方程属与欠定方程，所以 BLT 的重建问题具有严重的病态性，对系统噪声也十分敏感。为解决 BLT 重建问题的病态性，很多研究者提出结合先验信息的方法，包括结合多光谱先验信息的方法^[21]、结合可行区的结构先验信息^[14]、自适应可行区策略^[22, 23]等。多光谱 BLT 重建需要测量多个谱段的光学数据，增加了求解逆问题的计算量，所以目前多采用结合可行区先验信息的方法进行 BLT 重建。这种方法的前提是需要为 BLT 重建提供生物组织的内部结构信息，而这些信息需要借助其它模态成像系统来获取，因此近些年许多团队开发了多模态 BLT 系统，包括光学-CT 系统、光学-MRI 系统、光学-PET 系统、光学-SPECT 系统等。以光学-CT 多模态 BLT 系统为例，其系统原理如图 1.1 所示，相比其它多模态成像系统，光学-CT 系统具有成本低、成像分辨率高的优点，广泛应用于光学断层成像的研究。在图 1.1 中 X 射线断层成像系统（CT）用来获取小鼠内部的器官分布，自发荧光成像系统用来获取小鼠表面的荧光分布，光学成像系统用来获取小鼠的表面轮廓。利用该系统进行 BLT 重建时，首先要将获得的光学表面轮廓数据与分割的 CT 结构数据进行配准；其次将获得的表面荧光分布按照此配准变换三维映射至小鼠的结构表面；最后基于融合后的数据建立 BLT 系统方程并进行逆向求解。重建过程中需要进行相机标定、分割、配准、数据转换、融合、优化求解等过程。由此可见，虽然多模态 BLT 系统可有效解决 BLT 重建的病态性问题，但是数据处理流程复杂，不同模态数据间的融合也是较大的难题。综上所述，如何有效快速精确的对光源信号进行三维重建，是当前光学断层成像研究中亟需解决的问题。

图1.1多模态 BLT 系统框图^[17]

1.2 光学传输模型及光源重建的研究进展

自发荧光断层重建的基础是光子在生物组织中的传输建模。光子在生物组织中的传输过程十分复杂，传输过程中光子与生物组织发生的相互作用，主要表现为散射、折射、吸收、反射等现象^[24]。光学传输模型通常采用辐射传输方程（radiative transfer equation, RTE）来描述^[25]，该方程与分子动力学和粒子传输理论中所用的 Boltzmann 方程^[26]类似可以由如下形式表示：

$$\frac{\partial L(\vec{r}, \hat{s}, t) / c}{\partial t} = -\hat{s} \cdot \nabla L(\vec{r}, \hat{s}, t) - \mu_t L(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s \int_{4\pi} L(\vec{r}, \hat{s}', t) P(\hat{s}', \hat{s}) d\Omega' + S(\vec{r}, \hat{s}, t), \quad (1-1)$$

其中， $L(\vec{r}, \hat{s}, t)$ 为辐射照度，表示单位立体角上单位面积上的某个谱段上的辐射能量，单位为 $Wm^{-2}sr^{-1}$ ， $S(\vec{r}, \hat{s}, t)$ 为内部光源的空间和角度分布，单位为 $Wm^{-3}sr^{-1}$ 。 c 为光子传输速度， $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ 为消光系数， μ_a 为吸收系数、 μ_s 为散射系数。 $P(\hat{s}', \hat{s})$ 为相位函数，表示光从 \hat{s}' 方向散射到 \hat{s} 方向的概率，具有方向可交换性，并满足下式：

$$\int_{4\pi} P(\hat{s}', \hat{s}) d\Omega = 1, \quad (1-2)$$

目前已有的相位函数有 Henyey-Greenstein 相位函数，Rayleigh-Gans 相位函数等。

由于直接对 RTE 方程求解过程复杂，通常要对 RTE 方程进行近似求解。目前 RTE 方程的求解方法包含随机统计求解方法和数值近似求解方法两类。蒙特卡洛（Monte Carlo, MC）方法随机统计求解 RTE 方程，可以在任意复杂的生物组织中对 RTE 方程求解^[27, 28]，因此，MC 仿真被认为是求解 RTE 的金标准。RTE 方程的数值求解方法的近似模型包括相位近似模型^[29]、扩散近似模型^[26, 30]、球谐波近似模型^[31]、混合近似模型。

光学断层成像最终目的是通过生物体表得到的光强分布反演出内部光源分布情况。由于生物体内组织对光子的散射、吸收，以及获取的表面测量数据的有限性，BLT 重建过程具有病态性，需要借助各种先验信息。通常 BLT 重建的目标函数需要用正则化技术将重建问题转化成带正则化项的优化求解问题。下面分别对光传输前向问题的求解方法和光源重建方法的研究进展进行介绍。

1.2.1 光传输的随机统计解法

蒙特卡洛方法最开始是为发展原子能事业而提出的一种随机统计模拟方法，属于计算数学的一个分支，经过多年的发展，MC 方法广泛应用于粒子输运仿真，金融证券仿真，以及流体力学仿真等领域^[32-35]。MC 方法通过对随机变量的大量采样来计算物理过程的求解结果，其基本原理是要构建一种与待求解物理过程相对应的随机过程，中间需要产生大量的随机数进行采样，通过大量的抽样实验来计算待求参数的主要特

征，最终得到待求解参数的近似值。自从 1983 年 Wilson 和 Adam 使用 MC 方法模拟激光与组织相互作用以来^[36]，越来越多的团队提出不同的光子在生物组织中传输的 MC 仿真模型。在 1995 年，Wang 等人提出的著名的蒙特卡洛仿真多层板模型（Monte Carlo for multi-layered media, MCML）^[37]，实现了多层次组织内稳态光传输的 MC 仿真。随后为解决复杂的三维组织内光传输 MC 仿真问题，Boas 等人开发的 tMCimg 仿真软件^[38]，该软件能够仿真光子在三维体素表征的组织内传输过程。2004 年，Li 等人开发出基于 MC 仿真的小动物体内光子传输仿真平台^[39]，该软件能够仿真规则形状的三维结构。为进一步仿真更加复杂的非规则结构，Margallo-Balbas 等人开发了基于三角网格结构的 MC 仿真平台^[40]，三角网格结构的组织表示形式同体素和规则形状相比能够更准确的描述组织的边界。Ren 等人开发了带交互界面的光学分子影像仿真平台（molecular optical simulation environment, MOSE）^[41]。Shen 等人提出基于四面体混合结构的 MC 仿真模型（tetrahedron-based inhomogeneous Monte Carlo optical simulator, TIMOS）^[42, 43]，该模型仿真速度更快，而且可以与有限元等方法的求解结果直接进行比较。Fang 等人也提出基于剖分网格的蒙特卡洛方法（Mesh-based Monte Carlo method, MMC）^[44]用于光传输仿真。

虽然 MC 仿真具有很高的精确性，但是 MC 仿真需要模拟大量的光子在组织内的游走过程，同时需要产生大量的随机数进行抽样，因此 MC 仿真过程非常耗时。为提高 MC 仿真效率，许多团队在加速 MC 仿真过程中做了大量研究工作。首先，Luu 等提出了多核并行仿真 MC 仿真方法^[45]。随着图形处理单元（graphic process unit, GPU）设备的发展，越来越多的团队开发出基于 GPU 加速的 MC 仿真软件^[46-49]。Eric Alerstam 等人开发的基于 GPU 加速的多层次板仿真软件^[50]，其 MC 仿真的加速比可以达到 1000 倍相对于 CPU 的 MC 仿真。Ren 等人开发了基于 GPU 加速的三角网格的复杂生物组织的仿真软件^[51]，该算法基于计算统一设备构架实现。Fang 等人也开发了基于 GPU 加速的体素组织的 MC 仿真工具^[52]。随着互联网技术的发展，Doronin 提出基于点对点网络传输的 MC 仿真光子传输方法^[53, 54]，Guillem 等人提出基于云计算平台在线的光子传输的 MC 仿真方法^[55]。

光传输的 MC 仿真过程包含以下方面，首先需要建立生物组织的表示形式，光在生物组织内传输所需的几何结构，比如由光源位置和光子传播的坐标系等。以及组织的光学特性参数等信息。假定光源在某一组织的内部，首先从光源随机产生出一个光子，然后随机确定该光子从光源中发出的位置以及出射的方向，光子的自由程步长可根据下式给出，

$$s = \frac{-\ln \xi}{\mu_t} = \frac{-\ln \xi}{\mu_a + \mu_s(1-g)}, \quad (1-3)$$

其中， g 是各项异性系数， μ_a 是吸收系数， ξ 是 $[0-1]$ 区间均匀分布的随机数， μ_t 是加

权散射系数。光子在每一步传输结束时，能量会被组织吸收掉一部分，然后光子的新方向通过含有 g 的相位函数来确定。光子在组织中传输过程中不断被吸收和散射，在不同组织的边界上发生折射和反射。当光子的能量小于某一预先设定的阈值时，则使用轮盘赌来决定光子仿真是否被终止。最后当光子传输到组织周围的环境之后，则该光子出射的位置以及剩余的能量会被记录，光子的传输过程也就终止。

目前常用的光传输 MC 仿真工具主要包括 MCML、MOSE、TIMOS、MMCM。这四种仿真平台所存储的数据类型并不一致，因此，很难衡量每种方法的准确性。已有的研究已经把 TIMOS 和 MCML, MOSE 在多层板和复杂三维结构上做了精度和仿真速度的比较^[42]，也有研究将 TIMOS 同 MMCM 的计算效率，以及 TIMOS 和 MMCM 伪代码的执行效率进行比较^[56, 57]。

MCML 仿真程序中，激光垂直于组织的表面照射到组织内部，组织被描述为多层平板结构，因此 MCML 并不支持复杂三维结构的仿真。仿真结果数据，包括反射结果、吸收结果、以及透射结果被记录在圆柱形的坐标系中。MCML 中的光源只能被设定为窄束的光源，MC 仿真的参数包括每层组织的光学参数，每层组织的厚度，坐标系的分辨率，光源的光子数目。由于多层平板组织模型可以很好的模拟皮肤组织，因此该软件常用于皮肤疾病的研究。

MOSE 的仿真组织是三角面片网格模型，光子的位置以及光子在组织边界的传输过程需要大量的计算射线与三角面片相交的过程。三角面片相对于多层板模型的优点是可以描述复杂的生物组织形状，缺点是仿真过程中的光子与组织位置的判定需要遍历大量的三角面片。虽然软件中采用空间中体素分类的方法来加速求解光子与组织的位置关系，但是仿真效率仍然有待改进。

TIMOS 软件基于四面体单元进行 MC 仿真。整个组织被离散成四面体单元并进行四面体编号，因此空间的每个点均可以由唯一的四面体来包围。每个四面体周围相邻至多四个四面体，在光子与四面体位置关系判定时，只需判定与四个三角面片的位置关系即可，所以四面体仿真相比三角面片网格进行仿真效率会更高。四面体组织光学参数的设定也比较灵活，每个四面体可以设定不同的光学参数。TIMOS 软件支持光子的稳态仿真和时域的仿真过程。

MMCM 软件同 TIMOS 软件类似，区别在于 MMCM 软件在仿真光子在四面体内传输过程时，采用普吕坐标系来对射线和三角面片求交点的过程进行求解。在普吕克坐标系下，MMCM 不仅可以完成对光子在四面体内传输的仿真，而且对于六面体，五面体等模型也可以进行仿真求解。MMCM 也支持光子在稳态，时域，以及频域内的仿真过程。四种 MC 仿真软件的对比如表格 1.1 所示。

表1.1不同光学传输 MC 仿真软件的对比表

软件名称	MCML	MOSE	TIMOS	MMCM
组织类型	多层平板	三角面片网格	四面体网格	四面体和多面体网格
透射结果 记录方式	圆柱形坐标系	网格节点和网格 三角面片	边界节点和边界 面片	边界节点和边界 面片
吸收结果 记录方式	圆柱形坐标系	三角面片内部的 在直角坐标系下 离散的体素	内部四面体单元	内部剖分的节点 或四面体单元
主要优缺点	在三维坐标系中 来判定光子的相 对位置和轨迹， 仅能仿真多层板 组织	可以表示复杂组 织，但需要遍历 大量的三角面片 来决定光子与组 织的位置关系， 计算量大	容易对光子的位 置进行判定，每 次判定只需运行 4 次射线三角面 片的计算	同 TIMOS 中的 算法基本一致， 坐标系采用普吕 克坐标系

1.2.2 光传输计算的数值解法

由于 RTE 方程难以求解，通常采用一些数值近似方法求解，包括扩散近似、球谐函数近似、混合近似等。

扩散近似（Diffusion approximation, DA）是目前光学成像中最为常用的生物组织光传输模型^[30, 58-60]。扩散近似方法对于光子在高散射，低吸收的组织中传输过程具有很高的求解精度。由于 DA 近似模型具有容易建模、求解过程简单的特点，目前该方法被用于多种光学断层成像的建模。He 等人将该方法用于自发光断层成像的光传输模型^[61]，Yi 等人将该方法用于激发荧光断层成像的光传输建模^[62]，Hu 等人将该方法用于切伦科夫荧光断层成像的光传输建模^[63]，Chen 等人将该方法用于 X 射线激发荧光断层成像的光传输建模^[64]。DA 近似模型的缺点是无法精确描述光子在高吸收、低散射组织内的传输过程。

简化球谐函数（Simplified Spherical Harmonic equations, SP_N）近似求解 RTE 方程是由 Klose 等人 2006 年提出的近似模型^[65]。同扩散近似相比，SP_N 近似对光在高吸收，低散射组织中的传输模型具有更高的精确性^[66, 67]。作为一种 RTE 的高阶近似，简化球谐波模型相比于其它的高阶近似模型具有计算量小的特点，能够准确的描述光在高吸收组织中的传输过程。因而，SP_N 近似模型被广泛用于求解光子在组织中的传输过程^[68-70]。但是 SP_N 近似也存在低散射或无散射求解精度较低的问题。

作为 RTE 方程的高阶近似模型，基于球谐波展开的 P_n 近似模型可以更加精确的描述生物组织中的光传输过程^[71]。随着球谐展开阶数的增加，P_n 近似模型的所求方程个数急剧增加。虽然该方法能够非常精确的处理复杂的求解域，但需要建立规模庞

大的全局系统矩阵，计算量过大。

混合近似模型同前几种近似模型相比，适用范围更加的灵活。由于生物体内组织光学参数的差异性，仅仅利用某一种近似方法求解 RTE 并不适用于生物体内所有类型的组织，因此混合近似模型更加适用于具有不同光学参数的器官。Yang 等人针对原位胃癌的空腔问题，提出了扩散近似-辐射度理论混合光传输模型^[72]和简化球谐波近似-辐射度理论混合光传输模型^[73]，结果表明基于混合模型的三维光学分子成像方法同单一近似模型相比能够在定位和定量上都有很大的改善。

表1.2不同的近似方法数值求解 RTE 方程的优缺点对比表

近似模型	DA 近似	SP _N 近似	Pn 近似	混合近似
优点	在高散射、低吸收的组织中传输过程具有很高的求解精度，求解过程简单	近似精度较高，可以处理高吸收、低散射区域	结果非常接近 RTE，近似精度非常高	近似精度高，可以处理不同光学参数类型的器官
缺点	无法精确描述光子在高吸收、低散射组织内的传输过程	低散射或无散射求解精度较低	随着近似阶数的增加，计算量急剧增加	需要对组织进行分类处理和标记，构建过程复杂

1.2.3 自发荧光断层重建方法

自发荧光光源重建的一般过程是根据前向模型得到的表面光强的预测值，将其与表面真实测量结果进行比较而得出内部光源分布的过程。前向模型的可靠性决定了最终重建结果的精度。重建过程一般采用随机统计方法、解析方法和数值方法等建立模型，构造光源重建的目标函数，再对目标函数优化求解。

数值解法是目前求解 BLT 重建的主要方法，随着研究的不断深入，有限差分法，有限元方法（finite element method, FEM），边界元方法，Born 近似及多水平自适应有限元等方法相继发展起来^[74-78]，这些方法均可适用于复杂的三维组织结构，如真实小鼠，因此得到了广泛的应用。基于有限元的方法包括传统的有限元方法，以及对其改进的多水平自适应有限元方法，扩展有限元方法等^[79, 80]。在数值计算中，正则化技术可有效将 BLT 重建问题转化为目标函数的优化求解问题，目前常用的正则化算法是基于 l_2 范数的 Tiknov 正则化方法^[81]，但是由于 l_2 范数本身的特性，该算法造成了高频信息的缺失，导致重建结果过于平滑，也容易受噪声影响。基于 l_1 范数的稀疏正则化方法利用了重建光源分布稀疏的特点^[82, 83]，其重建结果相比基于 l_2 范数正则化

的方法与真实结果更加接近。基于压缩感知理论, Zhang 等人也提出了基于 l_p ($1 < p < 1$) 范数正则化的加权迭代收缩阈值算法^[84], 结果表明该算法的重建结果在定位与定量指标上都要比 l_2 范数和 l_1 范数更加精确。

一般情况下对荧光光源进行重建, 荧光光源不能唯一确定, 这一结论在 2004 年已经被 Wang 等人证明, 然而通过融合一部分先验信息, 可保证重建光源的唯一性, 有效降低 BLT 重建的病态性^[85]。因此, Han 等人利用荧光光源的带宽较宽的特性, 采用多光谱测量的方式来改进 BLT 的重建精度^[21]。同单光谱重建技术相比, 多光谱 BLT 重建结果更加稳定和精确。但是需要处理多个谱段的数据, 增大了系统矩阵的规模和计算量。Cong 等人提出了利用求解域可行区的先验信息来改善 BLT 重建的病态性^[14]。虽然该方法获得了较好的重建结果, 但是基于可行区的先验知识需要结合生物组织的内部三维结构信息。因此, 利用多模态成像系统获得生物组织的先验结构信息变得尤为重要。为此 Zhang 等人开发了光学-MRI 设备用于自发荧光断层成像的研究^[18], Liu 等人开发了光学-CT 双模态小动物成像系统用于小鼠体内荧光光源的定量分析^[86]。Hu 等人利用光学-SPECT 成像系统对小动物体内的切伦科夫荧光断层成像进行研究^[63]。由此可见, 多模态影像系统是光学断层成像研究的主要依赖工具。

综上所述, 针对目前自发荧光断层成像技术中的数据处理流程复杂、BLT 重建的病态性等问题, 可通过以下方面快速精确地实现光学断层重建过程。

首先是光学传输过程的快速精确建模。高效精确的构建光传输的模型过程决定了光学重建的最终结果。一般利用有限元数值解法来构建光传输的系统方程, 需要对组织进行四面体剖分。同时, 重建过程需要对不同模态的大量数据进行数据融合处理, 增大了数据处理难度。因此需构建一整套高效的多模态数据融合的处理系统以辅助建模。

其次是生物体内部的三维结构信息的快速获取。组织器官的分割是光传输建模和重建的前提。通常采用 CT 重建来获取物体的内部解剖结构信息, 但是 CT 数据的重建过程和物体内部解剖结构的分割过程复杂而且耗时。另外, 由于 CT 数据对于低对比度器官的分辨效果差, 传统的手动分割往往不准确。虽然目前可通过造影剂等方案可以提高组织的对比度, 但会对待观测动物会造成一定的伤害, 也会对体内光学探针产生一定的影响。目前的研究中基于图谱配准的器官自动分割算法可以有效的解决以上器官分割问题^[87], 因此可结合图谱配准的自动分割方法来实现生物体内部器官的快速获取。

最后要充分利用计算机硬件资源, 采用并行计算的方法加速求解 BLT 的重建过程。近些年随着计算机硬件技术的发展, 特别是 GPU 设备的发展, GPU 已经广泛用于加速数据处理和求解计算中^[47, 49, 88]。相对于多核的 CPU 并行加速, 或者多网络节点的并行加速方法, 采用 GPU 设备加速具有低成本, 高性能, 带宽大等优点。特别

是采用计算设备统一构架（compute unified device architecture, CUDA）实现的 GPU 加速应用程序，相对于单 CPU 相比，加速比可达到几百甚至上千倍^[89]。GPU 近些年不断发展的计算性能如图 1.2 所示^[144]。利用 GPU 设备对光学断层成像进行加速仿真和求解，是目前光学分子影像技术研究的重点。另一方面，考虑到多模态光学分子影像设备的造价昂贵，以及每次实验的成本和复杂度，可借助计算机开发光学分子影像的仿真平台来计算机模拟光子在生物组织中传输的整个过程。虽然目前 Li 等人，以及 Ren 等人开发了小动物的光子传输仿真平台^[39, 51]，但是这些系统仿真速度慢、交互性差，因此需要开发一款具有良好交互性，高效、稳定的光传输仿真平台。

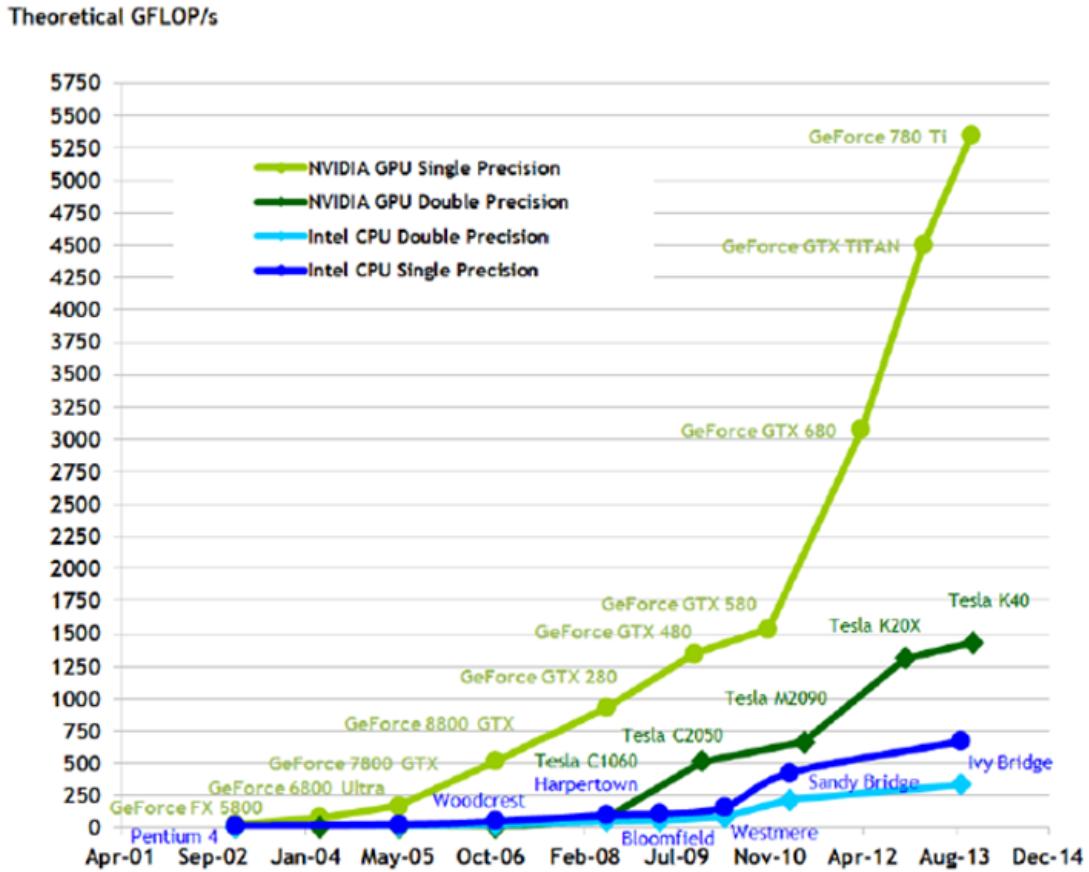


图 1.2 GPU 与 CPU 在浮点运算能力的对比图^[144]

1.3 本文的主要工作

本文针对自发荧光断层成像求解过程复杂，数据处理困难，以及自发荧光断层成像的病态性等问题，围绕着光学传输的前向问题和逆向重建过程展开研究。针对光子在生物组织和自由空间传输的仿真问题，搭建了基于 MC 仿真的光学分子影像仿真平台；结合目前迅速发展的多核和 GPU 并行加速技术，实现了 GPU 加速 MC 仿真光子在四面体结构的仿真过程，提出了 GPU 加速 SP_N 方程的方法来对光传输过程求解；

针对 BLT 重建流程的复杂性，提出了基于多图谱配准和自适应体素划分的自发荧光断层重建方法。主要内容安排如下：

第一章是绪论部分，介绍了光学分子影像技术的原理、研究进展，以及本文的研究意义。对光学断层成像技术中的光学传输模型和光学断层成像重建方法的研究现状进行了介绍。

第二章针对分子影像设备昂贵和已有 MC 仿真软件无法交互可视化的问题，开发了基于 MC 方法和自由空间光传输算法的光学分子影像仿真平台——MOSE。MOSE 能够对光子在生物组织内和自由空间中的传输过程进行仿真。该平台支持多种光学成像模态的仿真，包括生物自发荧光成像、扩散光学成像、激发荧光成像。同其它光传输仿真软件相比，MOSE 提供了交互界面和实时的可视化图形显示功能，为光学分子影像的仿真提供了有利的仿真工具。通过真实实验验证，表明该平台的仿真结果与真实设备的采集结果具有很好的一致性。

第三章针对光子在组织中传输的 MC 仿真过程耗时长的问题，分别提出了基于多核并行和基于 GPU 并行加速的仿真方法。由于光子在 MC 仿真中具有相互独立性，本文将并行加速技术用于光子传输的 MC 仿真过程。OpenMP 技术具有高度的并行抽象性，因此提出的多核 CPU 并行加速方法采用 OpenMP 技术实现。考虑到近些年 GPU 在并行计算中的广泛应用，本文基于 CUDA 实现了 GPU 并行加速 MC 的仿真过程；针对 GPU 特定的硬件结构，本文对光子传输的 MC 仿真过程在数据存储，读取，写入等方面进行了优化，同时也对在 GPU 实现上的随机数发生器做了优化处理。实验结果表明，两种加速方法的 MC 仿真较传统 MC 仿真具有很好的加速性能。

第四章针对 SP_N 方程数值求解光子在组织中的传输过程计算量大、求解过程复杂的问题，提出了基于 GPU 加速的 SP_N 方程求解方法。利用 CUDA 技术，在构建系统矩阵和线性方程组求解过程中均作了加速处理。考虑到系统矩阵的稀疏性，整个算法压缩稀疏行存储格式的系统矩阵上实现，线性方程组采用了共轭梯度方法求解。在规则仿体、复杂仿体、小鼠实验上对提出的算法同传统的 CPU 方法分别作了计算精度和加速比测试，结果表明所提出的方法在保证精度的前提下具有更高的处理效率，最高加速比可达 25。讨论了不同大小光源和仿体大小对共轭梯度法求解线性方程组的收敛性影响。

第五章针对多模态光学-CT 系统中，BLT 重建过程复杂，特别是 CT 数据难以分割，重建过程四面体剖分复杂等问题，提出了基于多图谱配准以及自适应体素划分的方法加速 BLT 重建过程。图谱配准的方法已广泛用于图像自动分割中，将基于多图谱配准的方法用于小鼠解剖结构的自动分割处理，解决了小鼠内部低对比度软组织难以分割的问题；将组织进行自适应体素划分，避免了传统 BLT 重建必须对组织进行四面体的剖分过程。利用基于自适应体素的有限元方法对 BLT 进行重建，大大降低

了数据处理量，提高了求解效率。

第六章是对全文的总结和概括，并对本文研究的不足之处提出了可行的解决方案和更正策略。最后是参考文献和致谢。

第二章 基于 MC 方法的光传输仿真平台

2.1 引言

作为一种新的成像技术，光学分子影像技术能够在分子和细胞水平对小动物进行在体成像，可以对生物体细胞转移、增生、凋亡等代谢过程进行观测^[90]，已经成为生物医学研究领域中的重要工具^[9, 91, 92]。光学三维断层成像技术可以更加准确地对新陈代谢过程进行在体定量分析，包括自发荧光断层成像（bioluminescence tomography, BLT）^[17]、激发荧光断层成像（fluorescence molecular tomography, FMT）^[13]、扩散光学断层成像（diffuse optical tomography, DOT）^[7]。FMT 利用激发荧光探针发光的特性，DOT 利用生物体对光的吸收和散射特性，能够重建生物体内部组织的光学吸收系数和散射系数^[93]。对于 FMT 和 DOT 而言，根据激发光源的不同调制方式，又可分为连续波（continuous wave, CW），时域（time domain, TD）和频域（frequency domain, FD）模式^[94]。在 BLT 中生物体内部光源发光，无法对光源进行调制，因此 BLT 只有 CW 模式。如何能够快速精确的对光源和组织特性进行定量分析，是这三种成像技术中亟需解决的关键问题。

光子在复杂组织中的传输过程研究是光学分子影像技术中的重要部分，已经得到了广泛的研究^[25, 95, 96]。通常光学传输问题的研究一般借助真实实验来完成。光学分子影像的真实实验过程过于昂贵，并且步骤复杂，难以实现，因此亟需采用计算机仿真的方法来进行研究。借助计算机仿真光子在复杂组织内的传输过程，不仅可以降低研究成本，而且对光传输求解算法的设计、改进也更加灵活和高效。因此利用计算机对光子传输过程进行仿真已经成为光学分子影像研究中的重要工具。

光子在复杂生物组织中的传输过程可以精确的由辐射传输方程（radiative transfer equation, RTE）来描述，但是常规的数值近似方法难以精确地求解 RTE^[29, 58, 65]，尤其是对于不规则的复杂组织。同数值解法相比，蒙特卡洛（Monte Carlo, MC）方法可以更加精确地求解 RTE，被认为是求解光子传输的金标准^[97, 98]。因此目前很多研究机构开发了基于 MC 方法的光子传输仿真工具^[37, 38, 42, 51, 99]。其中，Wang 等人 1995 年提出了稳态光源在半无限大多层板中传输的模型^[37]——MCML，该模型中光子垂直入射到多层组织中，每一层组织被赋予一定的光学参数，虽然该模型得到了广泛的应用，但是仅仅局限于多层组织结构，不能对三维不规则组织进行仿真。Boas 等人 2002 年提出了三维蒙特卡罗仿真工具 tMCimg^[38]，能够仿真光子在体素表征的组织中的传输过程，但是基于体素的 MC 仿真在描述组织边界信息时不够准确。为进一步更加精确的描述边界信息，又有团队开发了基于三角面片以及四面体模型的 MC 仿真方

法^[42, 51], 但是这些软件并没有显示界面和交互操作, 同时另一些蒙卡仿真软件如 MCNP^[99], GEANT4^[100, 101]等主要是对质子、中子、光子等传输的仿真, 这些软件参数配置复杂, 并且难以有效的推广使用。

综上所述, 开发交互式带界面的基于 MC 方法的仿真工具, 不仅可以有效的降低光学传输实验成本, 并且能够为研究人员提供更为方便有效的仿真手段, 加速光学断层成像的研究过程。因此我们联合中科院以及伦斯勒理工大学的团队, 开发了光学分子影像仿真平台 (molecular optical simulation environment, MOSE), 用于仿真光子在生物组织内的传输过程并进行数据分析。该平台可以仿真光子传输的全部过程, 包括产生不同类型的光源, 光子在生物组织内部传输的过程, 以及光子从生物组织体表传输到探测器的整个过程。对于不同调制类型的光源, 该平台可以对光源在连续波, 时域, 以及频域模态上进行仿真。除了对于光子传输仿真的功能外, 该平台还提供图像处理, 面片化简, 以及表面重建的功能, 并且提供了实时的渲染功能, 能够为用户提供更加便捷的交互操作。

2.2 光子在生物组织及自由空间的仿真

光子在生物组织和自由空间中的仿真包括两个方面, 一是光子在生物组织内部传输的过程, 另一方面是光子在自由空间中的传输过程的仿真。FMT 和 DOT 系统一般需要激光器作为的外部光源, BLT 系统中并不需要激光器。如图 2.1 所示, 光子从光源位置产生后, 光子路径由于受到组织吸收和散射的作用发生偏转, 这一过程常常采用 MC 仿真方法进行仿真; 当光子到达生物组织体表之后, 光子的信号又被探测器探测到, 这一过程常常采用小孔成像或者朗伯源原理^[102]的方法进行仿真。

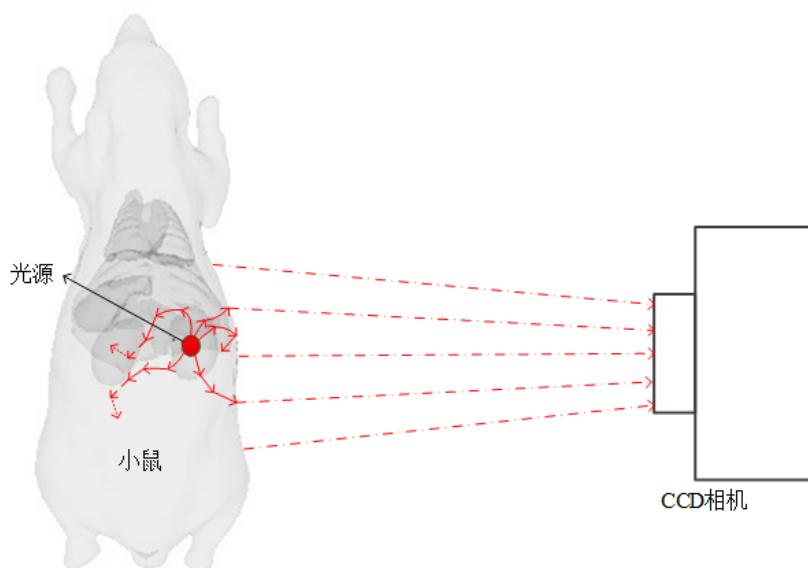


图2.1光子在自由空间和生物组织中传输示意图

2.2.1 光子在生物组织的传输仿真

光子在生物组织中的传输过程中，会发生光子的反射、折射、散射、吸收等过程。MC 方法是一种随机统计方法，其通过记录大量光子的传输信息，最终得到一个光子传输的统计结果。MC 仿真生物组织中光子传输的流程图如图 2.2 所示。

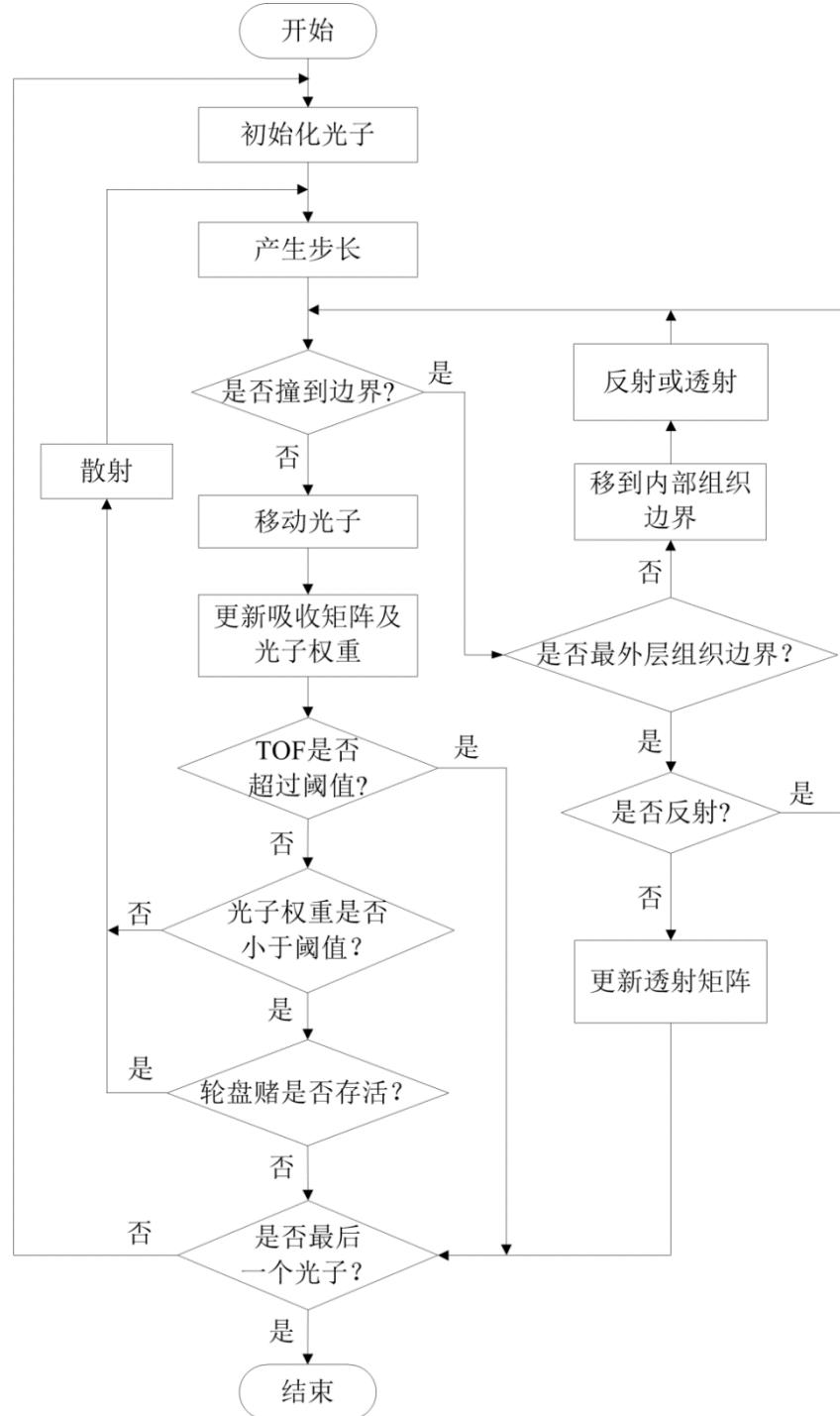


图2.2光子在生物组织中传输的 MC 仿真流程图

在仿真过程中，光子被处理为带权重的仿真包，光子的传输路径以及光子在组织

中的吸收和散射过程被记录。光子传输过程中的每次步长都由随机数和组织参数来决定。**MOSE** 中的 MC 仿真过程与 **MCML** 中的光子仿真过程类似, 不同之处在于 **MCML** 中的组织是二维平面组织, **MOSE** 中的组织是三角面片表示的复杂形状的组织。仿真过程中的具体步骤如下所述。

1) 光子的产生

光子的位置由光源的位置决定, 根据设定的不同类型的光源, 如果是点光源, 则光子初始位置即为光源位置; 如果是体光源, 则光子的位置为三维体光源内部随机产生的点; 如果是面光源, 则光子的位置为光源所在平面内随机产生的点。

光子的方向则由方位角 ($0\text{-}2\pi$) 和偏转角 ($0\text{-}\pi$) 两个方向决定。一般情况下, 光子的方向随机产生, 对于 DOT 和 FMT 的激发光源, 光子初始方向是固定的由激光的出射方向来决定。对于 FMT 中的荧光光源, 则是当激发光的光子传输到荧光团内部时, 荧光团内部根据荧光产额和荧光吸收系数等信息会随机产生出荧光光子, 为了简化计算, 荧光光子的出射方向和激发光光子的方向一致。

一般初始化的光子的权重为 1, 而对于 FMT 中的荧光光源, 光子的权重由激发光的光子在荧光团位置传输时的权重以及荧光团的荧光产额来决定。

2) 光子的步长

光子在组织中传输的步长由组织的吸收系数和散射系数来决定, 由如下公式计算得到:

$$s = \frac{-\ln \xi}{\mu_t} = \frac{-\ln \xi}{\mu_a + \mu_s}, \quad (2-1)$$

其中, μ_a 是吸收系数, μ_s 是散射系数, μ_t 是加权散射系数, ξ 是[0-1]区间均匀分布的随机数。

3) 光子的吸收

光子在组织中传输时能量会被吸收, 权重 w 会不断减小, 新的权重 w' 由如下公式计算得到:

$$w' = \frac{\mu_s}{\mu_a + \mu_s} w, \quad (2-2)$$

4) 光子的散射和折射

光子在组织中传输时, 每传输一步光子的方向会发生改变, 散射方向与上一步的传输方向有关, 新的光子方向与上一步光子方向的夹角同样由方位角 $\Delta\phi$ 以及偏转角 $\Delta\theta$ 来描述, 两者的计算分别由如下公式得到:

$$\Delta\phi = 2\pi\xi_\phi, \quad (2-3)$$

偏转角余弦 $\cos\Delta\theta$ 的概率分布服从 Henyey-Greenstein 函数^[103]:

$$p(\cos \Delta\theta) = \frac{1-g^2}{2(1+g^2-2g \cos \Delta\theta)^{3/2}}, \quad (2-4)$$

经抽样后得到:

$$\cos \Delta\theta = \begin{cases} \frac{1}{2g}(1+g^2 - (\frac{1-g^2}{1-g+2g\xi_\theta})^2) & g \neq 0 \\ 2\xi_\theta - 1 & g = 0 \end{cases}, \quad (2-5)$$

其中, 其中 ξ_ϕ 、 ξ_θ 为[0-1]区间内服从均匀分布的随机数; g 为生物组织的各向异性系数, 当 $g > 0$ 时, 生物组织为前向散射, 当 $g = 0$ 时, 生物组织为各向同性散射, 当 $g < 0$ 时, 生物组织为后向散射。

当光子传输到组织边界或者最外层边界的时候, 会发生折射或者反射过程。反射和折射由临界角 θ_c 和内反射系数 $R(\theta_i)$ 来决定, 其中临界角由如下公式计算:

$$\theta_c = \begin{cases} \sin^{-1}(n_t / n_i) & n_i > n_t \\ 0 & n_i \leq n_t \end{cases}, \quad (2-6)$$

其中, n_i 为光子入射部分所在组织的折射率, n_t 为光子折射部分所在生物组织的折射率。 $R(\theta_i)$ 则是由 Fresnel 方程计算得到:

$$R(\theta_i) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[\frac{\sin^2(\theta_i - \theta_t)}{\sin^2(\theta_i + \theta_t)} + \frac{\tan^2(\theta_i - \theta_t)}{\tan^2(\theta_i + \theta_t)} \right] & \theta_i < \theta_c \\ 1, & \theta_i \geq \theta_c \end{cases}, \quad (2-7)$$

其中 θ_i 、 θ_t 分别为光子的入射角和透射角; 通过如下 Snell 定理可以求出 θ_t :

$$n_i \sin \theta_i = n_t \sin \theta_t, \quad (2-8)$$

光子在边界发生折射还是反射由[0-1]之间产生的均匀分布的随机数 ξ 决定, 如果 $\xi \leq R(\theta_i)$, 发生反射; 否则发生折射。

5) 光子的终止

当光子传输到最外层边界的时候, 如果发生折射传输到外部环境, 此时光子的传输过程终止, 在边界的出射位置记录光子的能量。同样如果传输过程中光子的能量被大部分吸收, 能量足够小则通过一种轮盘赌的方式来终止。

$$w = \begin{cases} mw & \text{if } \xi < 1/m \\ 0 & \text{if } \xi \geq 1/m \end{cases}, \quad (2-9)$$

其中 ξ 为[0-1]之间均匀分布的随机数, m 为预先设定的常数, 如果光子通过轮盘赌的方式继续存活, 则光子的能量设置为 mw , 否则光子能量则置为 0, 表面光子被组织全部吸收。

2.2.2 光子在自由空间中的传输仿真

当光子传输到组织外部之后, 光子会在自由空间中继续传输, 直至光子被探测板

吸收，此时并不存在吸收和散射过程。针对这一过程，Ripoll 等提出一种自由空间光学传输模型^[104]，Chen 等人提出的一种基于辐射度原理的混合模型，融合了朗伯源余弦定理和辐射度原理，其仿真结果与真实结果更加接近。MOSE 中所实现的光子在自由空间的传输仿真原理与 Chen 的方法类似，不同之处是 MOSE 中并没有使用辐射度原理，而是使用小孔成像原理来对位置信息进行映射，使用朗伯源理论来对能量信息进行映射。如图 2.3 所示，首先来对组织的表面和电子耦合器件(charge coupled device, CCD) 探测器进行空间位置的映射， P 、 Q 分别为组织表面上的任意两点， u 、 v 及 f 分别为透镜物距、相距及焦距。直线 PP' 通过透镜的中心位置与虚拟探测平面相交于 P' ，与 CCD 探测器相交于 P'' ，根据小孔成像原理， P' 与轴线距离和 P'' 与轴线距离成正比，只需求出 PP' 与组织表面的交点 P 即可完成位置映射。

CCD 探测器在 P'' 点上的能量与 P' 点上的能量值近似相同，因此只需通过朗伯源余弦定理求出 P' 与点 P 处的能量关系：

$$dP(r_d) = \frac{1}{\pi} J_n(r) \xi(r, r_d) \frac{\cos \theta_s \cos \theta_d}{|r_d - r|^2} dA dS, \quad (2-10)$$

其中， r 和 r_d 是点 P 和点 P' 的中心点， θ_s 是组织表面的法向量和直线 PP' 的方向， θ_d 是 CCD 探测器的法向量和直线 PP' 的方向， dS 和 dA 分别是探测到的组织表面的面积和探测器的接收单元的面积。 $\xi(r, r_d)$ 是组织表面到探测器的可见系数。依次对 CCD 探测器上的每一个探测单元按照上述方法进行位置映射和能量映射，最终完成光子在自由空间中的传输仿真过程。

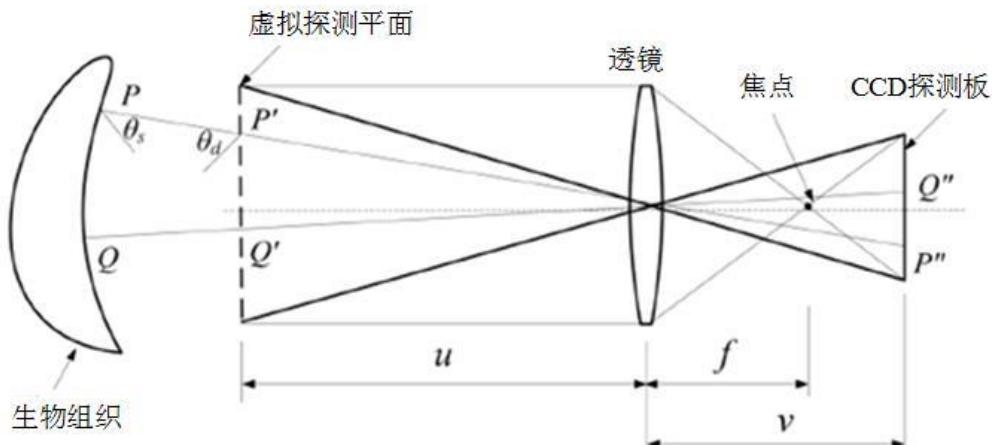


图2.3基于小孔成像和朗伯源原理的光子在自由空间中传输原理图^[41]

2.3 光学分子影像仿真平台的设计与实现

上一节内容对 MOSE 中光子在生物组织与自由空间中的传输过程的算法进行了介绍，本节介绍平台的设计结构和实现。MOSE 的设计框架分为两个部分，底层算法

和用户交互界面。底层的核心算法通过 C++语言开发并封装成动态链接库（Dynamic Link Library, DLL）^[105]。如图 2.4 所示，MOSE 底层的核心模块由五个部分构成，包括仿真环境模块、仿真算法模块、手动交互模块、数据管理模块和数据显示模块。由于 MOSE 的底层核心封装成了 DLL，因此通过其它平台很容易开发 MOSE 的用户交互界面。交互界面主要包括数据的输入输出、数据的显示，以及用户的操作等。在现有的 MOSE 版本中，用户交互界面由微软公司的微软基础类库（Microsoft Foundation Classes, MFC）工具^[106]开发实现，仿真数据和仿真结果则通过开放图形库（Open Graphics Library, OpenGL）技术^[107]进行渲染。

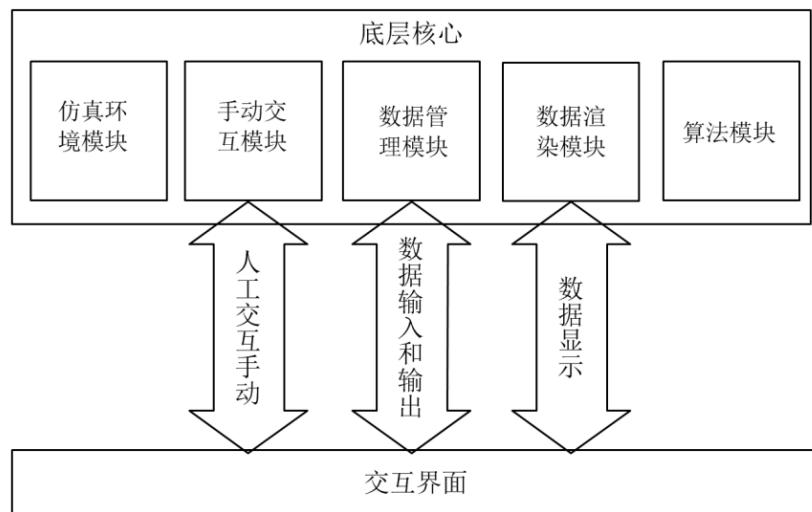


图2.4MOSE 的软件框架结构图

MOSE 的仿真模块主要包括光子在生物组织内传输的 MC 仿真和光子在自由空间传输的仿真。MOSE 的底层核心结构完全采用 C++标准语言设计，采用面向对象的设计方式，对各个模块进行分类。MOSE 所有的模块层次都是从 Object 类进行继承，Object 类中包含了智能指针（Smart Pointer）、引用计数（Reference Counting）、观察者（Observer），以便对内存进行有效管理，实现用户界面进行交互通信。正是由于 MOSE 的底层设计的合理性，所以各个模块之间才能有效衔接。

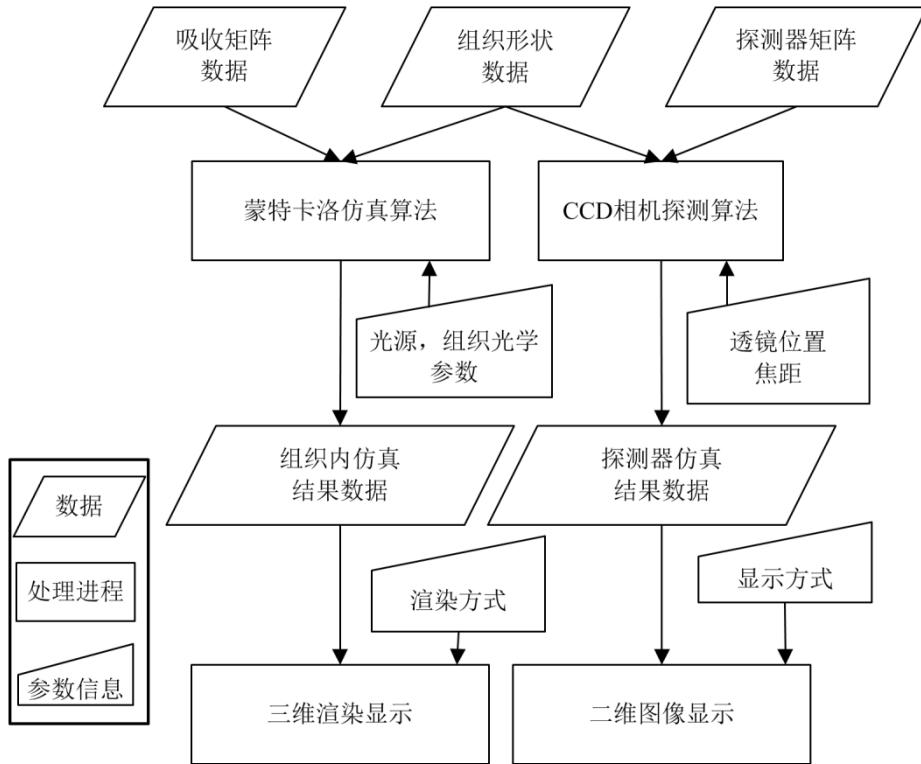


图2.5MOSE软件 MC 仿真的数据结构图

MOSE的数据流和典型的仿真模块如图 2.5 所示,为了对光学分子影像进行仿真,首先要在内存中开辟空间用于组织的仿真结果数据, CCD 探测器的结果数据,以及组织的形状数据的存储。仿真算法分为两个部分,首先是 MC 仿真光子在组织内部传输的过程,第二部分是仿真光子在自由空间传输到 CCD 探测器的过程。仿真结束后,仿真结果信息,包括组织内部吸收光强、组织边界的透射光强、CCD 探测器上的探测结果,会在主界面上进行 OpenGL 渲染,渲染模式可由用户进行自行设定。MOSE 仿真软件的主界面如图 2.6 所示,图中对加载的数字小鼠的仿真工程进行了渲染,小鼠的各个器官被标记为不同的颜色进行显示。

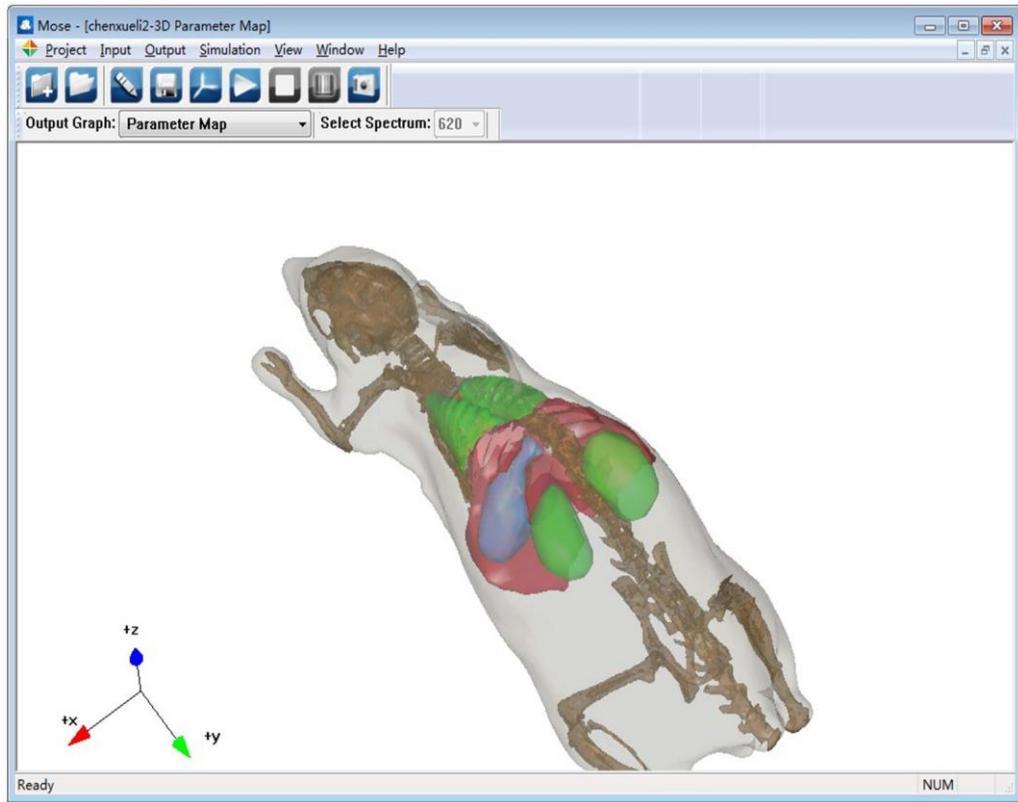


图2.6MOSE 软件的主界面视图

2.4 光传输实验仿真

上一节对 MOSE 软件的设计结构进行了介绍，本节将对 MOSE 软件的不同类型的仿真实验进行介绍。MOSE 软件进行分子影像的光传输仿真，首先需要仿真参数信息，包括组织类型、光源类型、探测器信息、仿真模式、光学参数等信息，所有这些信息存放于仿真参数文件中。MOSE 中有两种方法来设定仿真参数，一种是从外部文件读取，这种方法比较方便，但是 MOSE 中参数文件有特定的格式要求。另一种方法是在参数设定界面上进行手动设定。参数设定界面中包括组织设定面板、光源设定面板、探测器设定面板，以及仿真类型设定面板。进行仿真的时候首先添加组织参数，然后依次添加光源信息、探测器信息、仿真参数。探测器信息根据仿真时的需要进行设定，如果不需要仿真光子在自由空间中的传输过程则不需要设定。当所有的仿真参数设定好之后，软件系统会在磁盘中生成临时的参数文件。当仿真结束后，仿真的结果数据会写入到磁盘中。本节中的所有仿真实验均是在 windows7 64 位操作系统，处理器为 Intel Xenon 5440 2.4GHz，内存为 8GB 的电脑上进行。

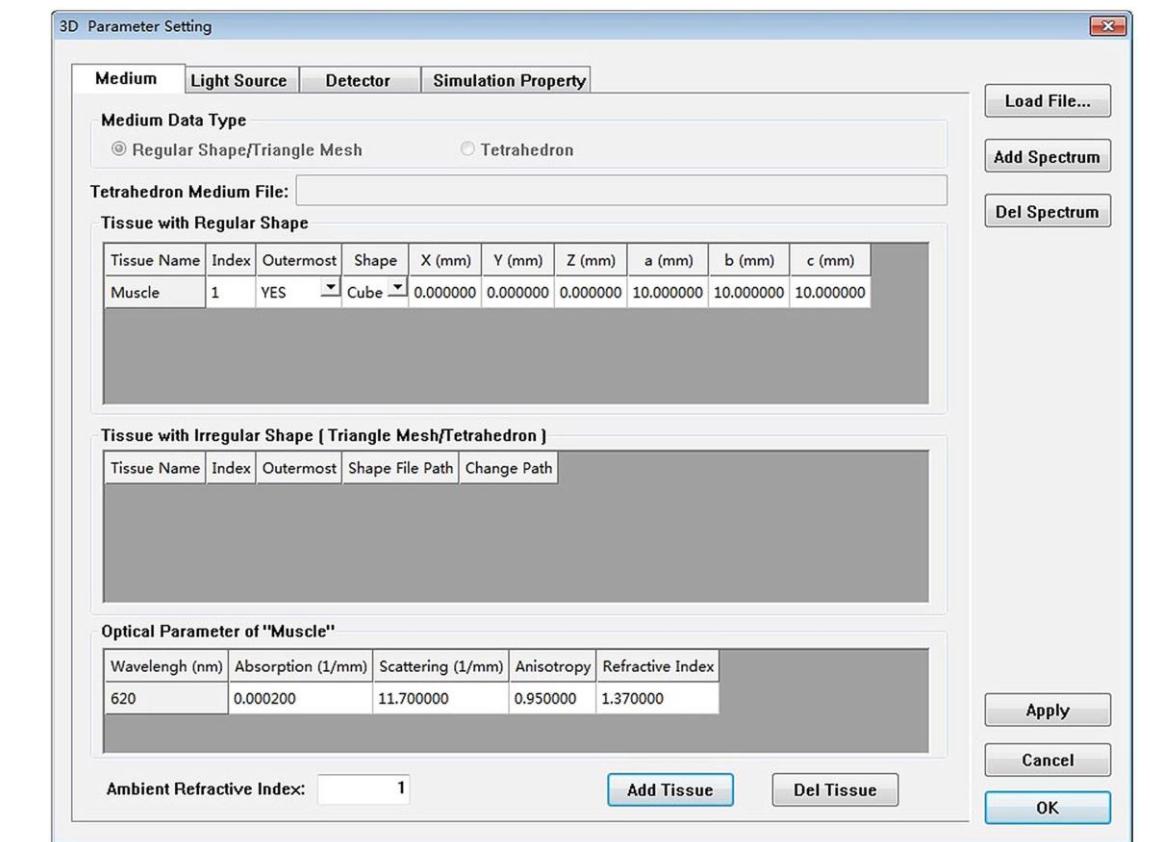


图2.7MOSE 软件中的仿真参数输入界面图

2.4.1 不同 MC 仿真平台对比实验

首先将 MOSE 软件同传统 MC 仿真软件 MCML 的准确性进行对比研究。实验中采用的模型为厚度为 2mm 的半无限大单层板模型。吸收系数、散射系数、各项异性系数和折射率分别为 0.05mm^{-1} 、 20mm^{-1} 、0.9、和 1.35。实验中为了降低随机误差，每个软件进行 10 次 MC 仿真，每次 MC 仿真的光子数为 10^7 。MCML 和 MOSE 的平均透射仿真结果如图 2.8 和 2.9 所示。图 2.8 显示了反射出的光子能量密度随着半径增大的分布曲线；图 2.9 显示了透射出的光子能量密度随着半径增大的分布曲线。MCML 作为光子在多层板传输仿真的有力工具，一直被研究人员视为光传输仿真的金标准，由图 2.8 和图 2.9 可以发现，MCML 和 MOSE 的仿真结果具有很高的致性。

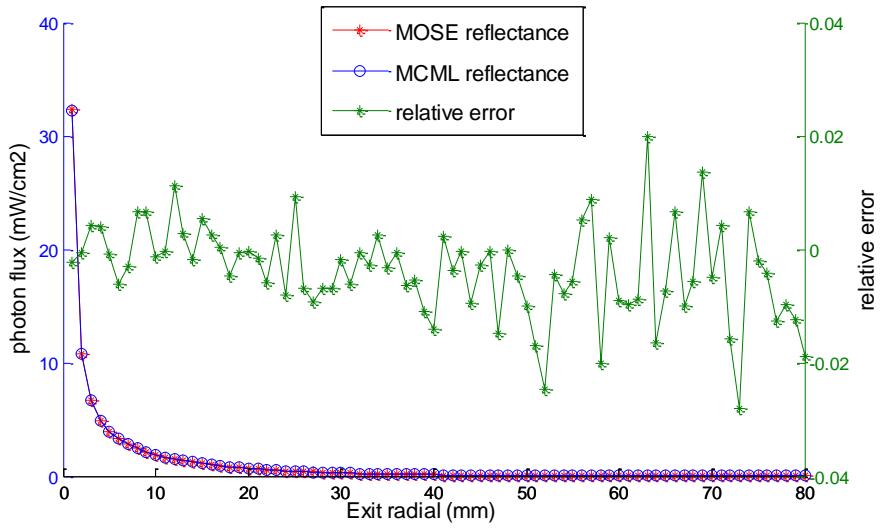


图2.8MCML 和 MOSE 软件仿真多层板内光子传输的反射结果对比图

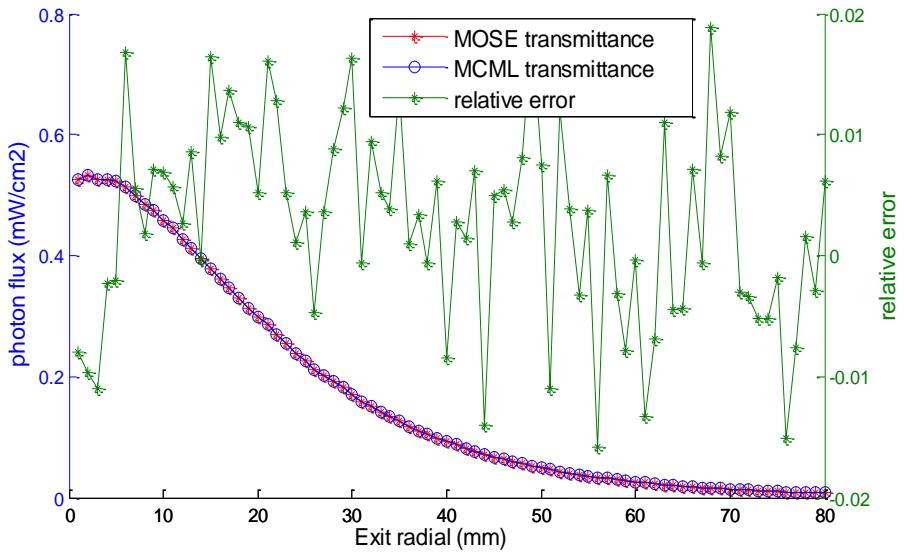


图2.9MCML 和 MOSE 软件仿真多层板内光子传输的透射结果对比图

为了研究 MOSE 仿真光子在复杂介质中传输的准确性，将 MOSE 同 TIMOS 软件进行了精度测试。第二个实验采用圆柱形的规则结构的仿体，内部的中心位置包含圆柱形结构用来描述骨骼组织；两侧位置包含椭球状结构用来描述肺部组织；仿体上部的心脏组织采用球状结构描述；位于底部的肝脏组织采用椭球状结构来描述；光源设置在仿体的中心靠外的位置，结构如图 2.10 所示。仿体的光学参数如表格 2.1 所示，整个仿体被离散成 11048 个四面体单元，表面含有 3572 个三角面片。MOSE 仿真的透射结果如图 2.10（b）所示，仿体中红线标记部分节点的透射光强被用来做对比。

MOSE 和 TIMOS 透射结果在红线标记处的不同节点强度值的对应曲线如图 2.10(b) 所示。由图可知，两个软件的 MC 仿真结果具有很好的一致性。为了进一步定量分析二者结果的一致性，归一化均方根误差 (normalized root mean square error, NRMSE) 用来衡量二者的误差，定义如下：

$$\bar{e} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (d_i^1 - d_i^2)^2}, \quad (2-11)$$

其中 $d^1 = [d_1^1, d_2^1, \dots, d_N^1]$, $d^2 = [d_1^2, d_2^2, \dots, d_N^2]$, N 是数据的维数，实验中红线标记处数据的 NRMSE 是 0.00346%。

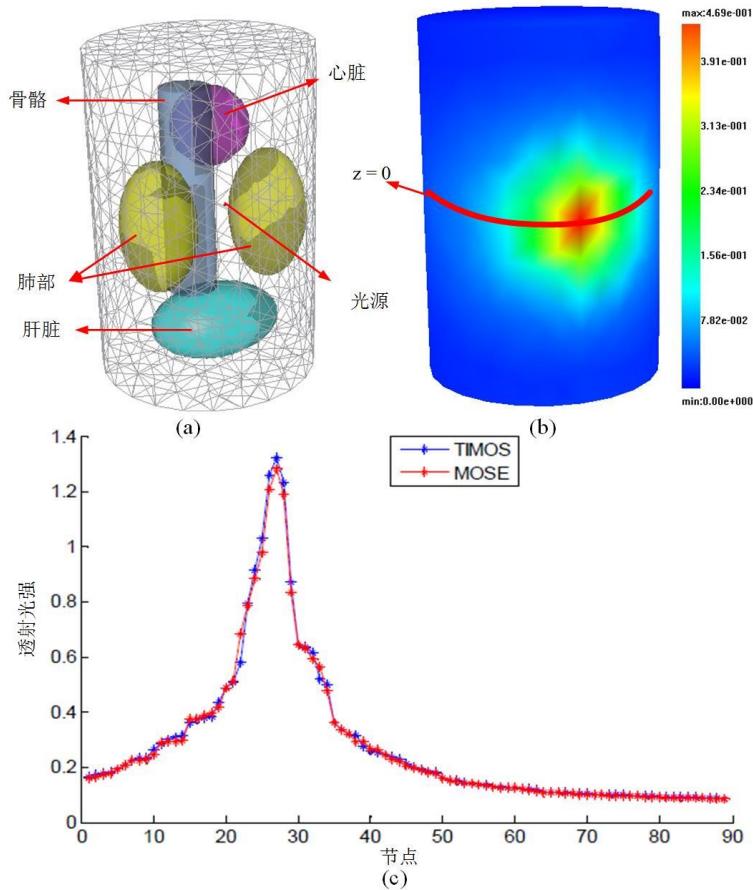


图2.10 MOSE 和 TIMOS 的 MC 仿真结果对比图。(a) 仿体结构图; (b) MOSE 仿真透射结果图; (c) $z=0$ 标记处的透射光强对比图。

表2.1圆柱形规则形状仿体的光学参数

组织名称	吸收系数(mm^{-1})	散射系数(mm^{-1})	各向异性系数	折射率
外围组织	0.01	20.9732	0.9	1.37
骨骼	0.002	20	0.9	1.37
肝脏	0.035	6	0.9	1.37

肺部	0.35	23.0	0.94	1.37
心脏	0.2	16	0.85	1.37

2.4.2 BLT 的连续波仿真实验

首先利用 MOSE 软件进行 BLT 实验的连续波模式下的仿真，并通过真实实验进行仿真精度验证。如图 2.11 所示，所用的仿体是 $10\text{mm} \times 10\text{mm} \times 10\text{mm}$ 的正方体，其中光源距离仿体一侧边界的距离为 3mm，深度为 7mm，仿体周围每隔 90 度放置了 CCD 探测板用于探测传输结果。真实实验中的仿体使用了尼龙材料，其光学参数包括吸收系数、散射系数、各向异性系数、和折射率，在 620nm 波长光谱下分别为 0.0002mm^{-1} , 11.7mm^{-1} , 0.95 和 1.37。真实实验中的光源波峰在 600nm 波长，CCD 相机前通过一个 20nm 半波宽的中心波长在 600nm 的滤波片对图像进行采集。

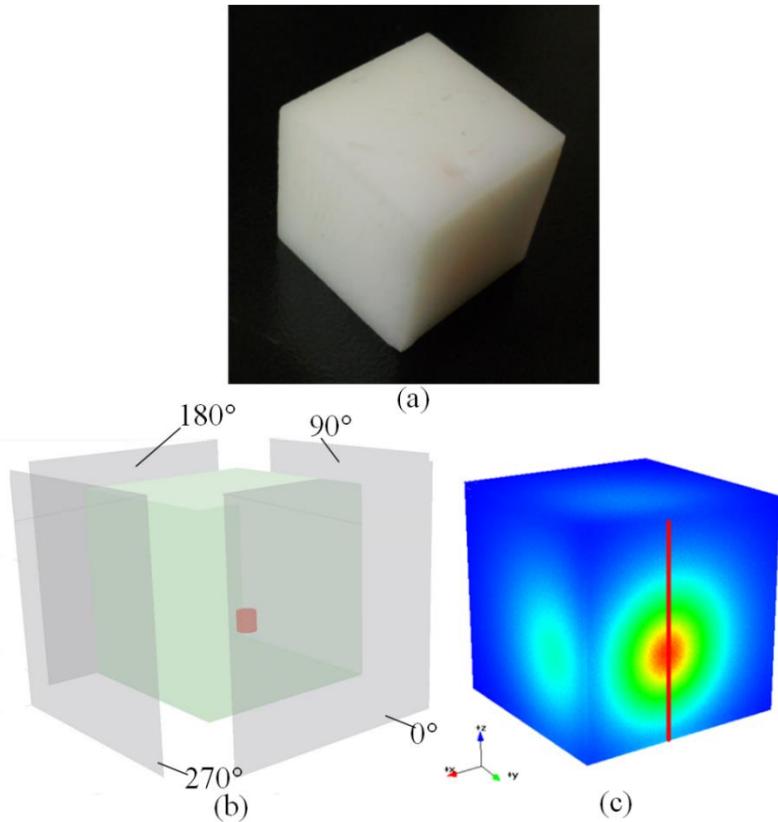


图2.11 BLT 的连续波仿真实验与真实实验的结果对比图。(a) 仿体结构; (b) MOSE 仿真环境设置图; (c) MOSE 仿真透射结果。

仿真实验中，采用图 2.7 所示的参数输入面板来对仿真过程进行设置，光源设置为均匀分布，仿体的每个平面设置为 300×300 的矩阵用于记录透射结果。图 2.11 (b) 展示了 MOSE 仿真中仿体和光源以及探测板的结构图。MOSE 仿真的表面透射光强分布结果如图 2.11 (c) 所示。仿真中 CCD 探测器在不同角度下探测到的光强分布结

果如图 2.12 所示。

为了定量的分析真实结果和仿真结果的差异, 图 2.11 (c) 中红线部分的结果被用来做对比, 图 2.13 为仿体 BLT 真实实验和仿真实验的红线标记位置处的结果误差, 从图中可以看出, MOSE 仿真实验和真实实验的结果非常接近。仿真实验和真实实验的 NRMSE 为 0.009。

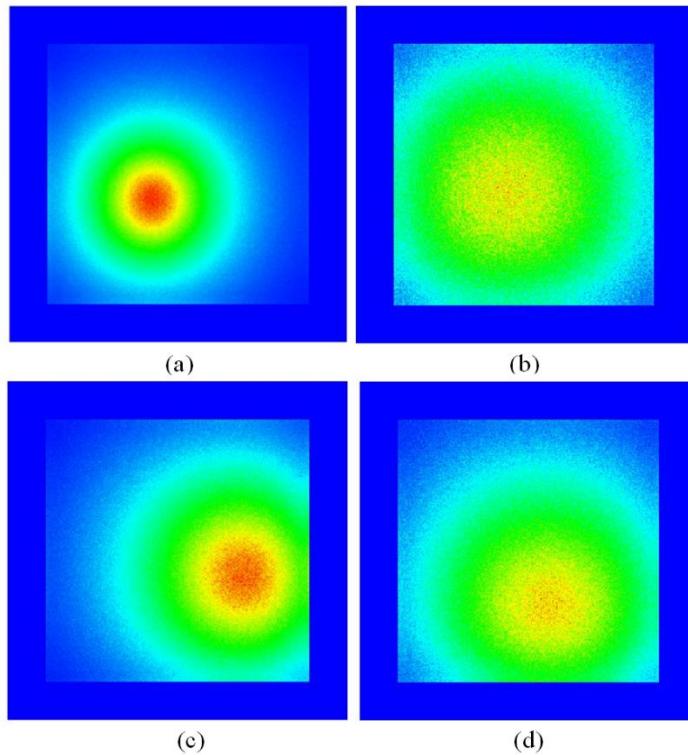


图2.12 探测器在不同角度下探测到的光强分布结果图。(a-d) 分别为 CCD 探测器在 0 度, 90 度, 180 度, 270 度方向上的探测结果。

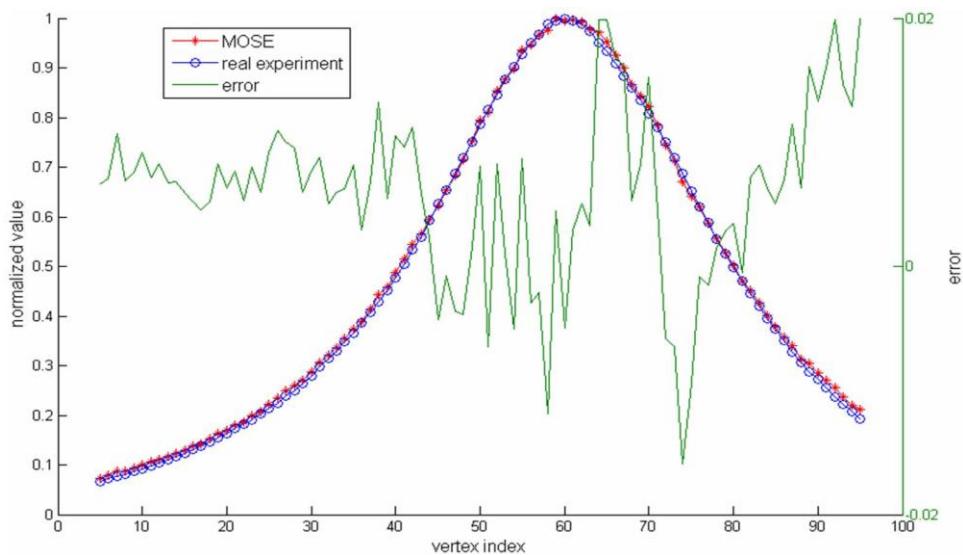


图2.13 仿体 BLT 实验和 MOSE 仿真实验图 2.11 红线标记处的结果对比图

2.4.3 DOT 的连续波仿真实验

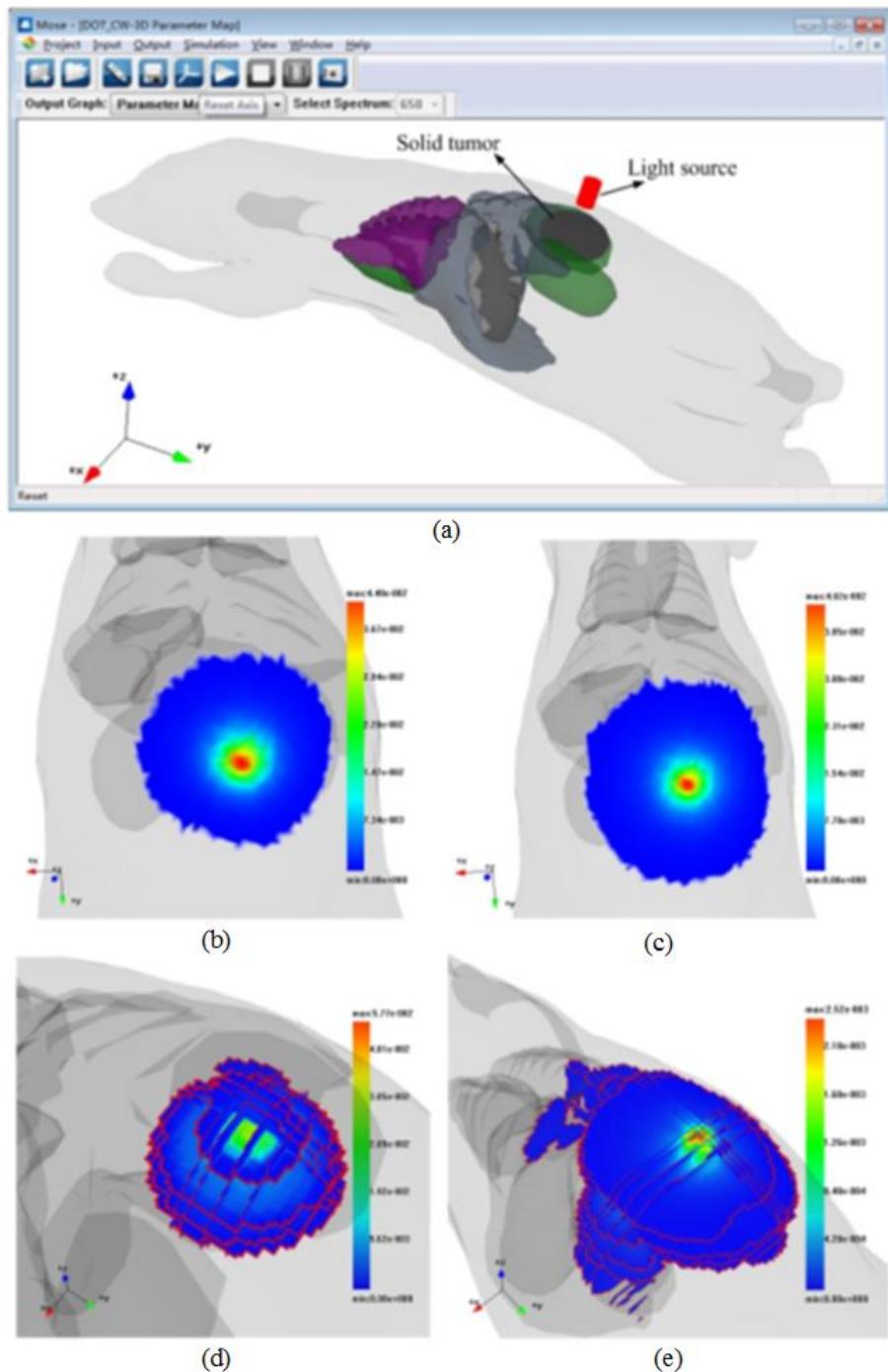


图2.14 DOT 仿真验证实验。(a) DOT 仿真环境设置图; (b) 含有肿瘤组织的小鼠表面透射结果; (c) 正常小鼠表面透射结果; (d) 含有肿瘤小鼠的内部吸收结果; (e) 正常小鼠内部吸收结果。

为了验证 MOSE 仿真 DOT 的功能, 本文对 DOT 的连续波实验进行了仿真, 仿真实验如图 2.14 所示。DOT 技术广泛被用于探测和诊疗乳腺癌的研究, 肿瘤组织和

正常组织的区别在于肿瘤组织具有更高的吸收和散射率。如图 2.14 (a) 所示，在本次实验中，包含六个正常组织的数字小鼠被用来做 DOT 验证，图中深灰色椭球部分用来模拟肿瘤组织，位于数字小鼠的背部，光源则从小鼠的背部直接射入小鼠内部。通常 DOT 逆向重建，需要模拟 DOT 的前向光学传输过程，因此本实验主要目的是为了模拟 DOT 的前向传输过程。数字小鼠各个组织在 670nm 波段下的光学参数表格 2.2 所示。小鼠含有肿瘤组织时的小鼠表面的透射结果如图 2.14(b)所示，正常组织的表面透射结果如图 2.14(c)所示，从图中可以看出，二者之间存在一定的差异性。小鼠含有肿瘤组织时的内部的吸收结果如图 2.14(d)所示，正常组织的内部的吸收结果如图 2.14(e)所示，由图可见内部的吸收结果差异也比较明显。

表2.2670nm 波段下的小鼠器官的光学参数表

组织名称	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	g	n
脂肪	0.004	20.13	0.94	1.37
肺	0.196	36.23	0.94	1.37
肾脏	0.066	16.09	0.86	1.37
心脏	0.059	6.42	0.85	1.37
胃	0.011	17.96	0.92	1.37
肝脏	0.035	6.78	0.9	1.37
肿瘤	0.55	29.5	0.9	1.37

2.4.4 FMT 的时域仿真实验

激发荧光断层成像可以对小动物体内的荧光团分布进行定量分析，尤其是时域 FMT，可以在分子水平对动物体内的某些生理过程进行在体连续观测，有的研究已经证明 FMT 可以对探针在小动物体内的转移过程进行观测，本实验目的即为了验证 MOSE 的 FMT 时域仿真功能。如图 2.15 所示，实验中所用的数字小鼠与 DOT 仿真实例中的一样，荧光团位于小鼠右肾的位置，激发光源位于小鼠的背部，图 2.15 右半部为 FMT 激发光源的透射结果。仿真的激发光的波长为 620nm，荧光的波长为 690nm，相应的组织的光学参数如表格 2.3 所示。当激发光子传输到荧光区域时，荧光的产生根据荧光团的荧光产额来决定，为了做进一步量化，本实验中将荧光产额设定为 60%。设定的仿真时间是从 0ps 到 100ps，间隔为 10ps。图 2.15 红色线框区域被用做对比，该区域的激发光从 10ps 到 60ps 的透射结果如图 2.16 (A) 所示，产生的荧光从 50ps 到 100ps 的透射结果如图 2.16 (B) 所示。由图可见，激发光的透射率随时间越来越小，而荧光的透射率随时间越来越大，这一过程与实际的 FMT 过程一

致，说明 MOSE 能够动态仿真 FMT 的光子传输过程。

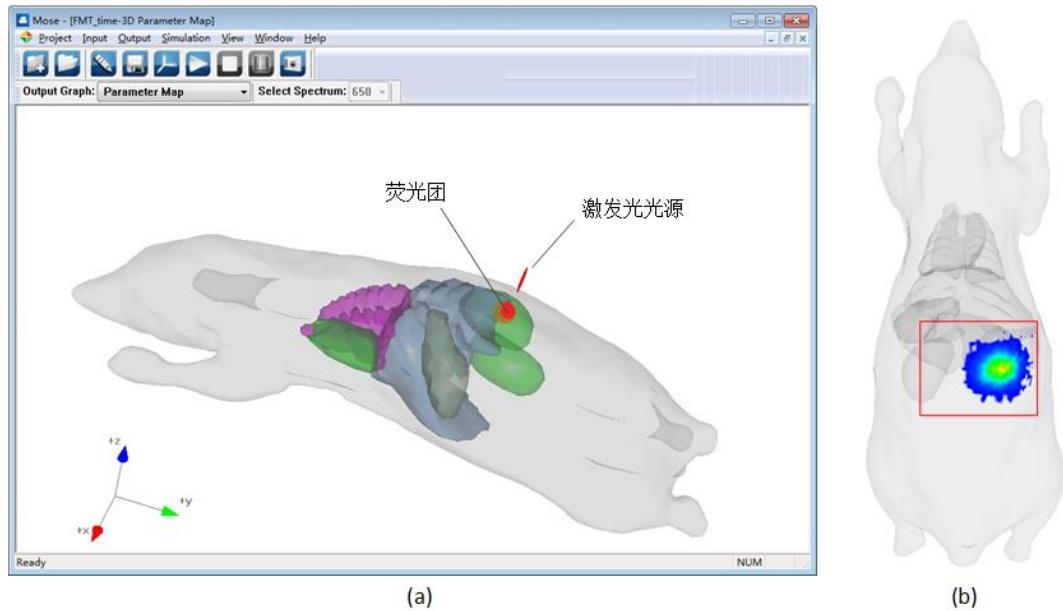


图2.15 FMT 仿真实验图。(a) FMT 仿真环境配置图；(b) 荧光透射结果图。

表2.3620nm 波段与 690nm 波段下的小鼠器官的光学参数表

组织 名称	620nm				690nm			
	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	g	n	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	g	n
脂肪	0.0088	20.97	0.94	1.37	0.003	19.82	0.94	1.37
心脏	0.138	7.18	0.85	1.37	0.04367	6.16	0.85	1.37
胃	0.026	19.36	0.92	1.37	0.0086	17.46	0.92	1.37
肺	0.46	37.75	0.94	1.37	0.145	35.67	0.94	1.37
肝脏	0.829	7.35	0.9	1.37	0.261	6.57	0.9	1.37
肾脏	0.155	18.09	0.86	1.37	0.05	15.39	0.86	1.37

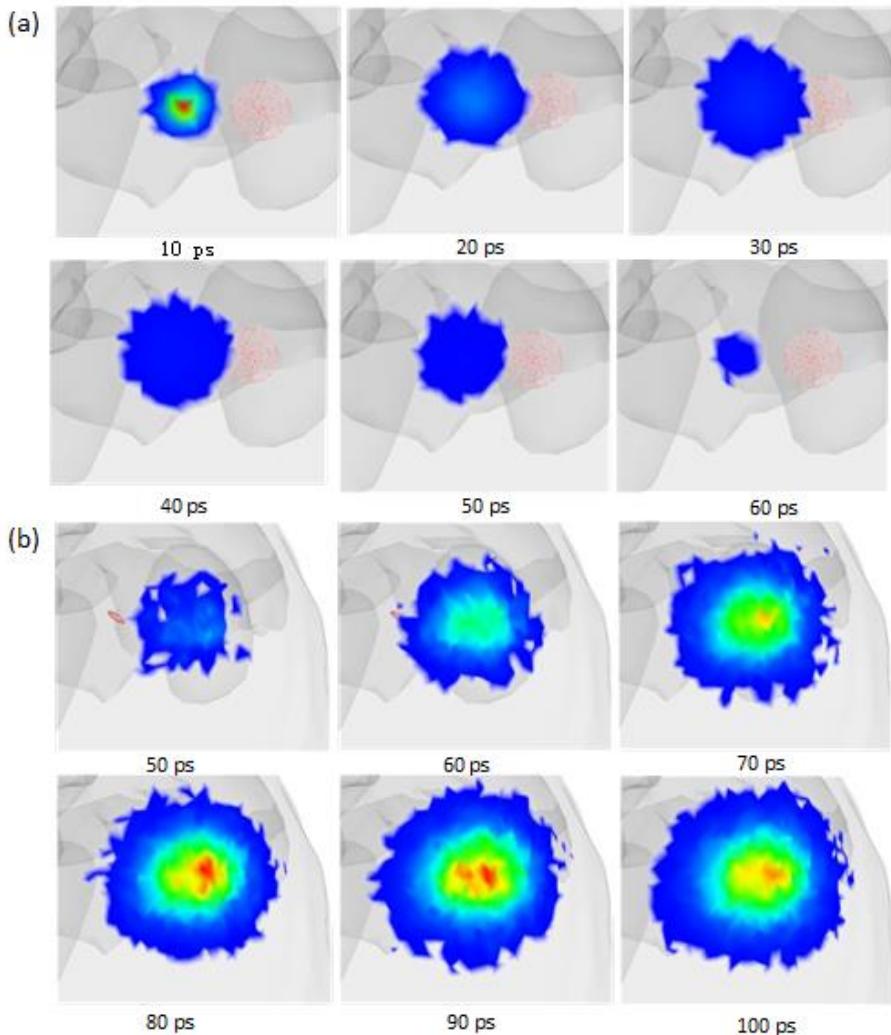


图2.16 FMT 仿真实验不同时刻的透射结果图。(a) 激发光 0-60ps 透射结果; (b) 激发产生的荧光 50-100ps 透射结果。

2.5 讨论

本节针对上一节的仿真实验以及 MOSE 软件的设计功能进行了讨论。上述仿真实验证明了 MOSE 软件能够仿真光子在生物组织中以及自由空间中的传输过程，仿真结果同真实实验结果比较一致，MOSE 软件可以仿真多种类型的模态，包括 BLT, DOT, FMT 的仿真过程，并支持在时域，频域对 DOT 和 FMT 过程进行仿真。在仿真 BLT 实验时，发现真实实验和仿真结果存在一定的误差，一方面这些误差有可能是光学参数误差造成的，虽然滤波片的带宽为 40nm，但是实际上光源的谱段比较宽，所以仿真中的光学参数跟真实实验有所差别。另一方面，由于 CCD 相机的标定也可能会带来测量上的误差，由 CCD 相机采集的光学信号没有经过暗场矫正或者亮场矫正。由于这些因素的影响，MOSE 仿真的结果相比真实结果在曲线上不够平滑，如图

2.13 所示。

仿真示例 3 中 DOT 实验的仿真结果表明正常组织和肿瘤组织由于对光子吸收系数的不同会产生不同的反射结果，含有肿瘤组织的反射结果明显比正常组织的低，然而为了能够更加准确和合理的在分子水平对肿瘤组织进行定量分析，必须精确地对 DOT 进行重建。DOT 和 FMT 前向光学传输问题的精确求解，是求解光学断层重建的基础和关键，MOSE 能够对 DOT 和 FMT 进行 MC 仿真，从而对光传输前向问题进行精确求解。求解 FMT 光源重建的过程，需要对 FMT 的雅克比矩阵进行求解^[108]，而该矩阵是通过求解组织对激发光和荧光的吸收分布来获得，上一节的 FMT 仿真实验结果中包含了时域 FMT 仿真的内部吸收和外部透射的激发光和荧光分布。由此表明 MOSE 为 FMT 系统的研究提供了有效的仿真工具，也为 DOT 系统的研究提供了有力的仿真手段。

目前也存在其它的一些光子传输的 MC 仿真工具例如 MCML、TIMOS 等，其中 TIMOS 能够对四面体结构的组织进行光学传输仿真。四面体结构相比三角面片结构在描述生物组织上更加具有优势。当仿真光子在四面体中传输时，对于光子传输仿真中的关键步骤，即射线和三角面片求交点的过程，由于四面体仅有四个面，最多处理四次射线-三角面片求交即可，因此仿真速度相比三角面片仿真有了极大提高。TIMOS 中每个四面体可以设定单独的光学参数，但是四面体组织需要预先进行剖分获取。随着网络技术的发展，云计算系统为用户提供了更加便捷和高效的仿真环境，Doronin 等人提出了一种在线的 MC 仿真工具^[53]，该工具是基于网络点对点传输的 MC 仿真。用户可以通过在线的网络服务器提供的用户界面来进行 MC 仿真，基于网络的 MC 仿真平台在今后将会受到更加广泛的关注。

众所周知，MC 仿真方法的缺点是由于需要大量光子的仿真计算效率比较差。因此为了弥补这一缺点，我们在 MOSE 仿真软件中加入了多线程仿真功能，用户可以自行设定线程数量，基于 OpenMP 的多核 CPU 多线程加速技术^[109]提升了 MOSE 的仿真效率。但是由于 CPU 频率和造价问题，对于大规模的光子传输过程的仿真仍然需要比较长的时间才能完成。近几年，随着基于 GPU 加速技术的发展，由于 GPU 具有高性价比和卓越的数据处理能力，GPU 设备已经成为仿真领域的重要工具。通过英伟达公司开发的计算统一设备构架，本文同样开发了基于 GPU 加速的复杂组织结构的 MC 仿真工具，该方法会在下一章详细进行介绍。随着 GPU 设备的不断更新，GPU 加速仿真技术越来越受到人们的重视，因此今后的研究中我们会进一步完善 GPU 加速 MC 仿真技术。

2.6 本章小结

本章针对光子在复杂生物组织中的传输求解问题,开发了基于 MC 仿真的光学分子影像仿真平台 (MOSE)。MOSE 不仅能够用基于 MC 的方法仿真光子在复杂生物组织内部传输的过程,而且还能用基于朗伯源和小孔成像的方法仿真光子在自由空间中传输的过程。MOSE 软件能够在连续波模式下对 BLT、DOT、FMT 前向传输过程进行仿真,还可以在时域、频域上对 DOT 和 FMT 的前向传输过程进行仿真。该平台底层核心采用标准 C++ 进行开发,进而封装成动态库由界面来进行调用,用户交互界面采用 MFC 开发,界面和底层核心分离,这样的设计框架有助于对 MOSE 的仿真算法做进一步更新。MOSE 的交互界面不仅为用户提供了很好的交互功能,便于输入仿真参数,而且三维实时的渲染功能为用户提供了很好的可视化效果。总之,MOSE 的开发为研究光子的传输过程提供了有力的仿真工具。

第三章 基于多核和 GPU 并行的 MC 仿真加速方法

3.1 引言

蒙特卡洛 (Monte Carlo, MC) 方法被作为“金标准”运用到在生物组织中光传输前向问题的研究，由于蒙特卡洛方法求解光学传输的前向问题需要大量的计算，所以发展并行蒙特卡洛仿真的需求也日趋强烈。MC 仿真根据组织的不同表示方式，仿真过程也不尽相同，上一章所开发的 MOSE 平台主要是基于三角网格的组织来进行仿真。Wang 等人开发了稳态光源的多层平板组织的 MC 仿真软件 MCML^[37]，该软件已经广泛的应用于光子在皮肤等层状结构组织的仿真。然而为了处理更加复杂的组织，Boas 等人开发了基于体素仿真的 MC 仿真软件 tMCimg^[38]。对于更复杂的三角网格表示的组织，Margallo-Balbas 等人，以及我们团队开发了基于三角面片的仿真软件^[40, 51]。虽然三角面片组织可以准确的表示复杂的三维组织结构，但是在仿真过程中很难判定光子与三角面片之间的关系，一般需要对所有的三角面片进行遍历，因此为了加速仿真过程，Shen 等人开发了基于四面体结构的仿真软件——TIMOS^[42]。该软件处理速度比较高是由于判定光子在组织内的位置关系时，只需遍历四次光子与三角面片的相对位置即可。同时 Fang 等人也提出了基于剖分网格的 MC 仿真软件——MMCM^[44]，该软件利用普吕克坐标系来求解光子与多边形的交点。

开放式多任务处理 (Open Multi-Processing, OpenMP) 技术广泛的应用于并行机计算和多任务处理。OpenMP 可以高度抽象程序的并行描述，因此通过使用 OpenMP 技术，程序更加容易修改从而实现并行化处理。由于光子与光子之间具有相对独立性，MC 仿真非常适合并行处理，基于上一章开发的 MOSE，在本章中我们使用 OpenMP 技术开发了并行的 MC 仿真平台。

图形处理单元 (graphics processing unit, GPU) 因为其强大的计算能力和低廉的价格已经在许多领域得到广泛的应用。同中央处理单元 (centre processing unit, CPU) 的多线程加速相比，GPU 的众核处理方式具有更大的数据带宽，更适合处理相互独立的重复事件，因此 GPU 加速已经广泛用于仿真光子在组织内的传输过程。William 等人用 GPU 对 MCML 软件的仿真进行了加速^[110]，其加速比同 CPU 相比可达几百倍。Fang 等人则利用 GPU 对 tMCimg 进行了加速^[52]，同样获得了较高的加速比。

NVIDIA 推出的通用并行计算架构——计算统一设备构架 (compute unified device architecture, CUDA)。该架构专门为 GPU 设计，易于编程实现，使 GPU 能够解决复杂的计算问题。在 CUDA 中，CPU 部分被视作主机，而 GPU 部分则视作设备，设备作为主机的协同处理器进行工作。GPU 内部是由一系列的多线程流多处理器

(multithread stream multiprocessor, MSM)构成，流处理器的数量决定了 GPU 的计算能力的大小。由于 CUDA 编程语言与 C 语言十分相似，易于将已有的串行代码转换成 CUDA 程序，因此本章基于 CUDA 构架开发了 GPU 加速的 MC 仿真软件，用于仿真光子在四面体单元中的传输过程。

本章内容安排如下，首先对基于 OpenMP 并行加速方法进行了介绍，包括程序实现以及随机数发生器的改进。其次对 GPU 加速的 MC 仿真方法进行了介绍，然后实验部分对 OpenMP 多核加速以及 GPU 加速的加速性能进行了测试。

3.2 基于多核的并行 MC 仿真加速方法

3.2.1 基于 OpenMP 的并行加速设计

OpenMP 适用于共享内存并行系统的多处理器程序设计。OpenMP 具有高度的并行抽象性，为用户提供了高度并行的编译处理方案(Compiler Directive, CD)。OpenMP 支持的编程语言包括 C 语言、C++ 和 Fortran；而支持 OpenMP 的编译器包括 Sun Compiler, GNU Compiler 和 Intel Compiler 等。在使用 OpenMP 编程实现并行算法时，程序员只需在源代码中加入专用的 pragma 关键字进入并行语句即可。编译器可以自动将程序并行化，用户只需在必要之处加入同步互斥以免造成访存冲突。由于光子在生物组织中传输时相互独立，因此仿真过程中非常适合并行加速。当光子在组织中传输时，由于不同的线程可能会同时访问同一地址，所以在记录光子的吸收和透射结果时，需要进行原子操作，以免造成访存冲突。由于仿真参数中组织光学参数需要经常进行访问，因此光学参数被设置为共享内存，以增加访问效率。MC 仿真光子传输的 OpenMP 加速伪代码如图 3.1 所示。首先初始化仿真参数，包括组织的光学参数、仿真类型、光子数目、线程数、吸收结果、透射结果。然后执行光子在组织中的传输过程，每个线程设定相应的计数器以记录仿真的光子数，直到完成预设光子数目的仿真时结束。

```

Initialization: Set the photon package number N; optical properties of tissues:  $\mu_a$ ,  $\mu_s$ ,  $n$ ,  $g$ ; the absorption and transmittance matrix:  $A[i][j][k]$ ,  $Tr[l][m]$ ; the thread number T.  

Sample the light source and obtain the information of the  $p^{th}$ -( $p+T$ ) $^{th}$  photon package.  

#pragma omp for schedule(dynamic)  

for p=1 to N  

do  

    Update the  $p^{th}$  photon's position, weight, and stepsize.  

    Record the absorption matrix  $A[i][j][k]$ . (atomic operation)  

    until  $p^{th}$  photon dead or transmitted.  

if (transmitted)  

    Record the transmittance matrix  $Tr[l][m]$ . (atomic operation)  

    Sample the light source and obtain the information of the  $p^{th}$  photon package.  

end if  

if (dead)  

    Sample the light source and obtain the information of the  $p^{th}$  photon package.  

end if  

end for  

end

```

图3.1基于 OpenMP 加速的 MC 仿真光子传输的伪代码图

3.2.2 多核并行随机数产生器

蒙特卡洛仿真方法基于大量的随机变量，需要产生大量的随机数。因此，随机数发生器的产生速度对 MC 仿真的速度影响极大。通常采用梅森旋转（Mersenne twister, MT）算法来产生随机数^[111]。MT 算法是日本学者 Mersenne 开发的一种稳定且高效的随机数产生器，可以快速产生高质量的伪随机数。该算法基于有限二进制字段上的矩阵线性再生，随机性比较好，在计算机上容易实现，占用也内存较少。MT 算法提供了开源的代码实现，然而随着数学函数库的不断发展，目前 Intel 数学核心函数库（math kernel library, MKL）里提供了更加高效的随机数产生器^[112]——矢量统计库（vector statistical library, VSL）随机数生成器，该伪随机数生成器属于矢量随机数生成器，相对于标量随机数生成器，它具有更高的性能。VSL 随机数生成器是单指令多数据任务的随机数产生器，相比传统的 MT 算法更加高效，仿真中一次指令可产生 1024 个伪随机数。所以本文的多核 MC 仿真中使用 VSL 随机数生成器，每个线程的 ID 记录着随机数的使用个数，一旦产生的 1024 个伪随机数用完，会触发生成指令，重新生成新的一组伪随机数。

3.3 基于 GPU 并行的 MC 仿真加速方法

3.3.1 并行 MC 仿真算法的设计

基于四面体的 MC 仿真方法同其它方法相比更具有仿真速度上的优势，因此本文对基于四面体的 MC 仿真进行 GPU 并行加速处理。在 MC 仿真过程中，光子传输的每一步都需要进行光子路径和光子所在四面体的相互位置判断，每次都要计算四面体三角面片的法向量。为了节省计算成本，本文在对四面体数据初始化过程中，将四面体的四个三角面片的法向量，所属区域和边界面片属性进行了预处理。这样每次判断光子路径和四面体的相互位置时，不需要对三角面片的法向量进行计算，节省了计算时间。MC 仿真光传输过程中光子在空间的传输相互独立，正是由于光子这种固有物理模型的并行性，因而 MC 仿真过程可以并行加速。一般 CUDA 实现的 GPU 加速程序通常会将程序的输入参数在主机上初始化，然后拷贝到 GPU 设备中，大量的计算过程在分配好的线程上运行，等计算完毕后生成的结果再拷贝至内存中输出结果。本文实现的 GPU 加速 MC 仿真过程与这一过程类似，图 3.2 为基于 GPU 的并行 MC 仿真算法设计流程。

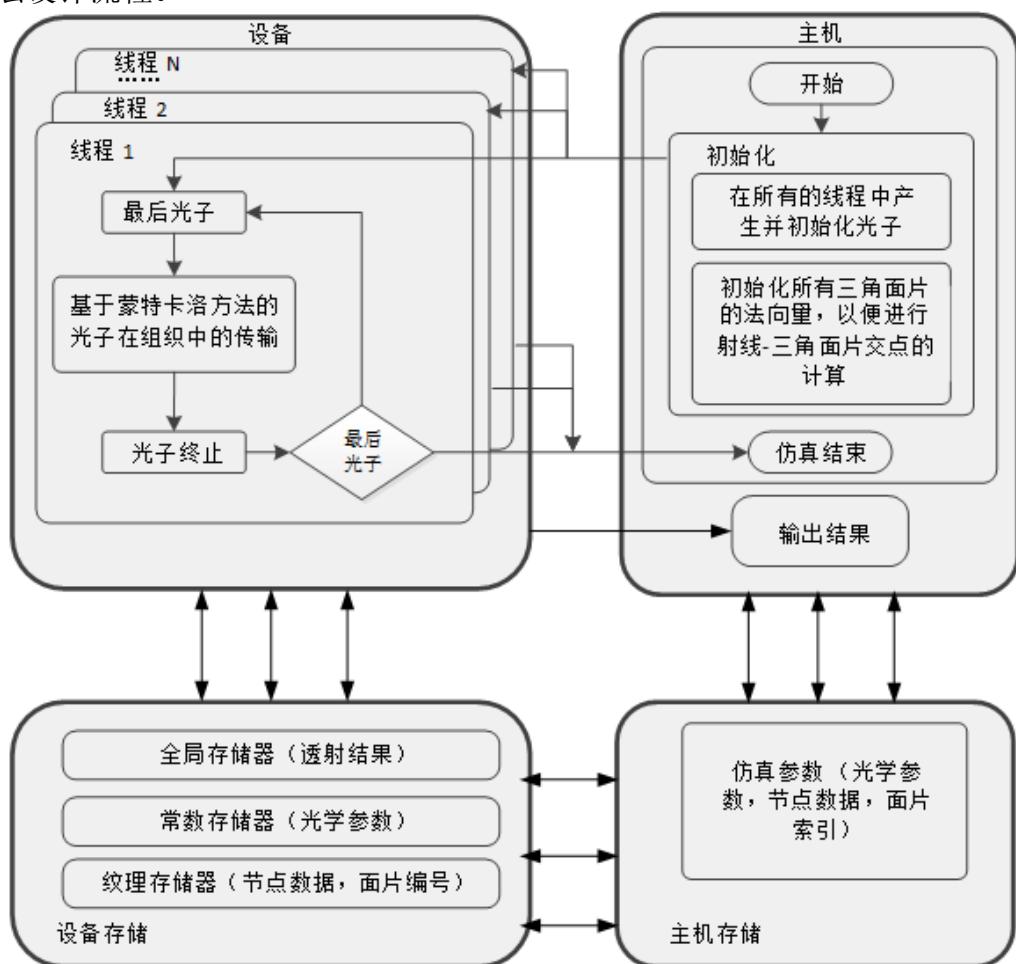


图3.2基于 GPU 的并行 MC 仿真算法设计流程图

并行 MC 仿真算法步骤如下：

- 1) 读入仿真参数（光源和组织的光参、四面体结构数据、组织编号）。
- 2) 将仿真参数从内存拷贝到 GPU 设备的显存中。
- 3) 由主机端将光子进行初始化，为每个线程分配一个光子，并产生不同的随机数。
- 4) 在 GPU 设备上进行光子传输 MC 仿真，记录吸收结果和透射结果，并记录完成的光子数目。
- 5) 将 GPU 设备上最终的仿真结果拷贝到内存中，并输出仿真结果。

由于每个光子在组织中的传输的步长不一致，导致了并行线程中执行不同数目的迭代问题，严重影响着 GPU 程序的实现效率。如果将一个光子包分配到 GPU 线程单元，那么在 warp 中的最长的光子路径与所有路径中最长的射线将会限制计算的速度。为了保持 warp 的连续性，线程执行的长度必须相似，所有的线程优先执行相同的指令序列。为了克服这个困难，本文根据 GPU 执行效率的需求调整了传输过程的模型。

为了解决不同数目的散射事件，实验中每隔一定步长对光子进行同步，也就是计算线程中的射线。每一次同步都将进行光子的判定，如果光子在碰撞后仍存活则继续新的方向，反之在光源中生成新的光子。这种策略能够极大的提高线程的使用效率。

3.3.2 并行随机数的生成

以上 MC 仿真实现的步骤需要分配大量的随机数。因为仿真中的不同步骤在统计上是相互独立的，每一步都需要用一套新的随机数。此外，不同的光子也表现为相互独立，因此每一个光子包的仿真也应该根据一个新的随机数序列产生。如果在并行线程中用相同的随机数生成器模拟不同的光子，则可以并行的进行随机数生成，提高仿真效率。

构建灵活的随机数生成器本身就是蒙特卡洛仿真中的难题，其解决方案如 CUDA 实现^[113]，这也在本章开发的 GPU 加速 MC 仿真程序中得到应用。

为保证每个线程所用随机数的统计独立性，需要为每个并行线程分配一个私有的随机数生成器。每个私有随机数生成器需使用随机种子初始化以保证随机数生成器的序列是相互独立的。初始化种子用 C 语言库函数中的随机数生成数在 CPU 上生成，总共生成设定的线程数目的随机数种子。然后将初始化的种子拷贝至 GPU 中并分配到并行线程中，以便每个私有随机数生成器在 GPU 上运行。

3.3.3 访存优化

由于受存储大小和存取速度的限制，为了减少主机端与 GPU 通信耗时、提高计算效率，本文对 GPU 并行加速 MC 仿真算法的内存管理进行了优化。

由于 GPU 设备上纹理存储器比全局存储器具有更高的访问速度，而且纹理存储

不受存储器访问模式的限制,因此对于需要多次进行读取和访问的数据可以映射到纹理存储以提高访问效率。对于复杂的3D复杂介质中的BLT仿真而言,其介质是使用四面体结构数据进行描述的,四面体及表面的三角面片的顶点数据在仿真过程中被频繁的访问和使用,所以将其存储于纹理内存,利用纹理内存的高速缓存来达到加速访问和计算的目的。

GPU设备中的常量内存具有极高的访问效率。由于组织和光源的光学参数信息(包括吸收系数、散射系数、各向异性系数和相对折射率)在仿真过程中始终是常量,因此将其存储于常量内存以加快数据读取。吸收结果和散射结果将存储在全局内存和共享内存,并在仿真过程中更新。

3.4 并行加速实验

3.4.1 多核并行加速实验

本小节对基于OpenMP多核并行加速的MC仿真过程进行了加速比测试。实验中采用Intel Xeon CPU芯片的服务器设备,该设备的CPU具有8个核心,具有8GB的内存。实验中将线程数量设置为从1到8,光源设置在仿体的外部的中心位置,仿体是由立方体结构和内部的球状组织结构组成。光子从外侧直接照射到仿体内部,仿体被剖分成了3190个节点和1840个三角面片组成的网格结构。仿体的光学参数如表3.1所示。MC仿真中光子数目设置为 10^8 个。加速比定义为单核的仿真时间与多核仿真时间的比值。图3.3为仿体的结构和光子MC仿真的透射结果。加速比同仿真的线程数量的关系如图3.4所示。由图可知,加速比随着线程数的增加而增加,加速比同线程数量基本呈现正相关的关系。

表3.1规则形状的仿体的光学参数

组织名称	吸收系数(mm^{-1})	散射系数(mm^{-1})	各向异性系数	折射率
立方体	0.002	1	0.01	1.37
球状组织	0.05	5	0.9	1.37

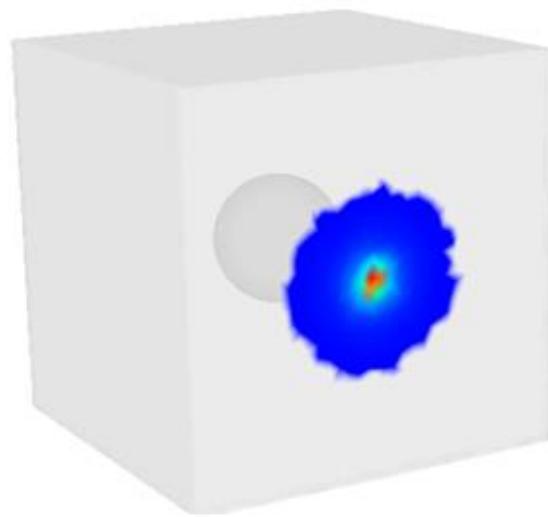


图3.3规则仿体结构和光传输透射结果图

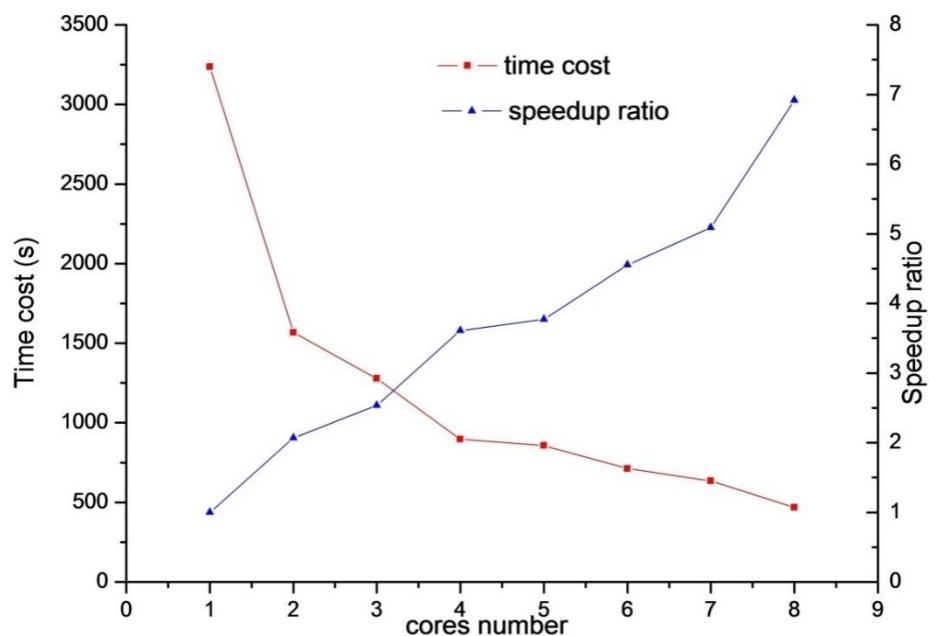


图3.4基于 OpenMP 的 MC 仿真加速比随着 CPU 核数的变化曲线图

3.4.2 GPU 并行加速实验

本小节对 GPU 加速 MC 仿真光传输的性能进行测试，软件的运行环境如表格 3.2 所示。

表3.2测试运行环境表

软、硬件环境	参数
--------	----

计算平台	惠普 Z800 工作站
中央处理器	Intel(R)Xeon(R)CPU E5620 @2.4GHz
内存	8G
图形计算卡	Tesla C2050
操作系统	Window 7 64bit
开发环境	Visual Studio 2010
CUDA toolkit	v4.0
CUDA SDK	v4.0

实验测试的仿体数据是由 Netgen 开源软件 (<http://www.netgen.hr/eng>) 网格划分生成的。图 3.5 (a-b) 为使用此软件生成的规则形状 (立方体、圆柱体) 仿体数据, 图 3.5 (c) 为复杂组织仿体数据。图 3.5 (d) 为小鼠仿体数据。

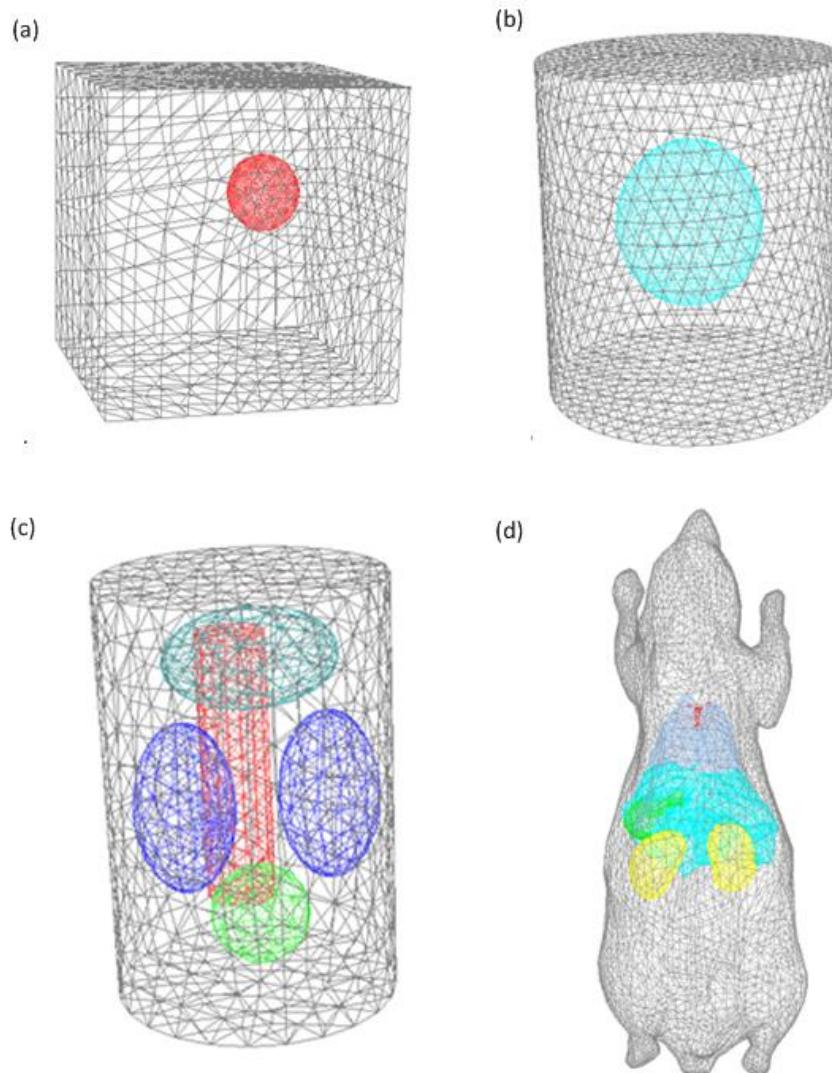


图3.5GPU 并行加速实验所用仿体结构图。(a) 规则立方体仿体; (b) 规则圆柱形仿体; (c) 复杂组织仿体; (d) 数字鼠仿体。

为了验证并行蒙特卡洛仿真算法在不同数据规模下的有效性及加速性能, 本节设计了如下实验来分析其与串行算法的加速性能。本节一共设计八组实验, 仿真比较了以不同规模的四面体数和不同的规则仿体结构的光传输过程。Netgen 软件可以对网格的节点数量进行控制, 实验中将正方体和圆柱体剖分成不同规模的网格数, 以研究网格数量对 GPU 加速算法性能的影响。实验测试结果如表 3.3 所示, 结果表明 GPU 加速仿真结果同 CPU 相比最大的加速比可达 130.94, 随着网格个数的增加, 加速比略微有所下降。

表3.3GPU 并行加速实验测试结果

仿体编号	光子个数 (百万)	四面体数	线程数	CPU 运行 时间(s)	GPU 运行 时间(s)	加速比
立方体_1	5	1381	7168	271.280	2.646	102.52
立方体_2	5	11048	7168	392.802	3.622	108.45
立方体_3	5	88384	7168	636.125	6.741	93.64
立方体_4	5	707072	7168	1179.000	13.388	88.06
圆柱体_1	5	674	7168	559.352	4.559	112.69
圆柱体_2	5	5392	7168	754.254	5.760	130.94
圆柱体_3	5	43136	7168	1019.660	9.777	104.29
圆柱体_4	5	345088	7168	1853.124	19.070	97.17
复杂仿体	5	17069	7168	2508.354	21.905	114.51
数字小鼠	5	192800	7168	744.812	7.420	100.38

3.5 本章小结

本章主要针对光子在组织中传输的 MC 仿真过程耗时的问题, 分别提出了基于多核并行和基于 GPU 并行加速的仿真策略。因为光子在 MC 仿真中具有相互独立性, 所以并行加速技术适用于光子传输的 MC 仿真过程。OpenMP 技术具有高度的并行抽象性, 因此提出的多核 CPU 并行加速方法采用 OpenMP 技术实现。GPU 同 CPU 相比具有更高的计算性能, 针对 GPU 特定的硬件结构, 对光子传输的 MC 仿真过程在数据存储, 读取, 写入等方面进行了优化。同时也对在 GPU 上实现的随机数发生器做了优化处理。实验结果表明, 两种加速方法的 MC 仿真同传统 MC 仿真相比具有很好的加速性能。

第四章 基于 GPU 加速的简化球谐方程近似的光传输计算

4.1 引言

三维光学分子影像技术由于其低成本，非接触式探测，高靶向性，高灵敏度等优点^[9, 91]在生物医学影像中得到了广泛应用。三维光学分子影像技术中的核心问题是研究光子在生物组织中的传输过程，该过程一般采用 MC 方法或者辐射传输方程 (radiative transfer equation, RTE) 的方法^[25]来求解。然而 RTE 方程很难通过解析解来求解，尤其是对于复杂的生物组织。MC 仿真方法需要对大量的光子进行仿真才能得到精确的仿真结果，这一过程比较耗时。采用数值方法求解 RTE，一般可采用扩散方程 (diffusion equation, DE) 模型，即简化球谐近似方程的一阶近似来近似求解 RTE 方程^[30]，该方法具有求解高效等优点，广泛被用来描述光子在生物组织中的传输过程。DE 近似假设光子是散射传输，因此 DE 近似在描述光子在高吸收或者低散射组织中的传输不够精确。在过去的十几年，很多团队已经对简化球谐方程 (simplified spherical harmonic equations, SP_N) 近似求解 RTE 进行了研究^[114-116]。同 DE 近似求解 RTE 相比，SP_N 方程近似求解 RTE 的结果更加准确，尤其是对于高吸收以及低散射的组织区域，所以 SP_N 方程处理的组织包含的光学参数范围也更加广泛。SP_N 方程随着阶数的提高，近似求解 RTE 方程的精度也越高，但是随着阶数的增加，计算量也越大，复杂的计算限制了 SP_N 方程在三维光学分子成像中的应用。

为了降低求解 SP_N 方程的计算时间，Li 等人提出了扩展有限元方法来对 SP_N 方程求解进行加速^[80]。Lv 等人提出了并行的自适应有限元求解方法来求解 SP_N 方程，在求解精度和求解速度上进行提升^[117, 118]，但是该方法是基于多核中央处理器 (centre processing unit, CPU) 多线程的并行方法。图形显示处理单元 (graphics processing unit, GPU) 同 CPU 相比具有更宽的数据带宽和更强劲的处理效率，同时具有更低的成本。因此随着 GPU 硬件水平的发展，基于 GPU 加速技术已经广泛的应用于仿真和计算，例如加速 MC 方法模拟求解光子在生物组织内的传输过程。利用 GPU 加速技术的优势，Schweiger 等人提出了基于 GPU 加速的技术求解散射近似方程^[119]，并将其用于计算扩散光学断层成像的前向问题。

考虑到 SP_N 方程适用于更加广泛的光学参数范围，本文提出了 GPU 加速 SP_N 方程的方法用于三维光学成像领域，该加速方法通过有限元方法来求解 SP_N 方程，基于计算统一设备构架 (compute unified device architecture, CUDA) 实现。有限元求解方法中的系统矩阵以压缩稀疏行存储的方式存储，这种方式不仅节省存储空间，也充分利用了 GPU 的加速性能。光传输系统矩阵的求解过程采用 GPU 并行共轭梯度方法

实现。实验部分将 GPU 加速方法同传统 CPU 计算方法在计算精度和计算效率上进行了对比，并且对剖分的四面体单元对加速比的影响也进行了研究。最后对并行共轭梯度求解器在不同线程分布下的加速性能也进行了研究。

4.2 基于 GPU 加速的简化球谐方程近似的光传输计算

4.2.1 简化球谐方程的有限元方法的求解

对于稳态光源在组织中的传输过程，一般采用稳态 RTE 方程求解。利用 SP_N 方程近似求解稳态 RTE，方程实现和边界条件^[70]可以由以下方程组表示：

$$\begin{cases} -\nabla \cdot \zeta_{i,\nabla\varphi_i} \nabla \varphi_i + \sum_{j=1}^{(N+1)/2} \zeta_{i,\varphi_j} \varphi_j = \zeta_{i,S} S_i \\ \sum_{j=1}^{(N+1)/2} \zeta_{i,\nabla\varphi_j}^b \mathbf{v} \cdot \varphi_j = \sum_{j=1}^{(N+1)/2} \zeta_{i,\varphi_j}^b \varphi_j \quad i \in [1, (N+1)/2] \end{cases}, \quad (4-1)$$

其中， \mathbf{v} 是外部方向法向量， S_i 是散射区域的光源项的 i 阶展开项， N 是球谐方程的阶数， φ_i 是光源辐射通量的 i 阶展开项， $\zeta_{i,S}$ 是光源密度的 i 阶展开项系数， $\zeta_{i,\nabla\varphi_i}$ ， ζ_{i,φ_i} ， $\zeta_{i,\nabla\varphi_j}^b$ 和 ζ_{i,φ_j}^b 同样也是相应的系数可以从文献[63]中求出。

SP_N 方程可以通过有限元求解方法进行求解。假设可行区 Ω 可以被离散成四面体网格 δ ，光强密度展开项 $\varphi_i(r)$ 和光源展开项 $S_i(r)$ 可以在离散点 k 节点处的通过形状函数 $v_k(r)$ 以及插值系数 $\varphi_{i,k}$ 和 $S_{i,k}$ 插值得到如下形式：

$$\varphi_i(r) = \sum_{k=1}^{N_\delta} \varphi_{i,k} v_k(r), \quad (4-2)$$

$$S_i(r) = \sum_{k=1}^{N_\delta} S_{i,k} v_k(r), \quad (4-3)$$

其中， N_δ 是离散的可行域上的离散点数，利用有限元方法求解 SP_N 方程，SP_N 方程最终转变为如下矩阵方程的求解形式：

$$\begin{bmatrix} M_{1\varphi_1} & M_{1\varphi_2} & \cdots & M_{1\varphi_{(N+1)/2}} \\ M_{2\varphi_1} & M_{2\varphi_2} & \cdots & M_{2\varphi_{(N+1)/2}} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ M_{(N+1)/2\varphi_1} & M_{(N+1)/2\varphi_2} & \cdots & M_{(N+1)/2\varphi_{(N+1)/2}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varphi_1 \\ \varphi_2 \\ \vdots \\ \varphi_{(N+1)/2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_{1\varphi_1} \\ b_{2\varphi_2} \\ \ddots \\ b_{(N+1)/2\varphi_{(N+1)/2}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1 \\ S_2 \\ \vdots \\ S_{(N+1)/2} \end{bmatrix}, \quad (4-4)$$

其中

$$M_{i\varphi_j} = \begin{cases} \int_{\delta} \left\{ \zeta_{i,\nabla\varphi_i} \nabla v_k \cdot \nabla v_l + \zeta_{i,\varphi_i} v_k v_l \right\} dr \\ - \int_{\partial\delta} \zeta_{i,\nabla\varphi_i} f_{\mathbf{v}\cdot\varphi_i}(v_k) v_l dr & \text{if } i = j, \\ \int_{\delta} \zeta_{i,\nabla\varphi_i} v_k v_l dr - \int_{\partial\delta} \zeta_{i,\nabla\varphi_i} f_{\mathbf{v}\cdot\varphi_i}(v_k) v_l dr & \text{if } i \neq j \end{cases} \quad (4-5)$$

$$b_{i\varphi_j} = \int_{\delta} \zeta_{i,S} v_k v_l dr, \quad (4-6)$$

$\zeta_{i,S}$ 是光源通量系数, v_k , v_l 是分段多项式形状函数, $f_{\mathbf{v}\cdot\varphi_i}(\cdot)$ 可以通过求解一些一阶方程的集合来求得。因此, 未知光源同组织边界测量的线性关系可以由下式获得:

$$\begin{bmatrix} \varphi_1 \\ \varphi_2 \\ \vdots \\ \varphi_{(N+1)/2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} M_{1\varphi_1} & M_{1\varphi_2} & \cdots & M_{1\varphi_{(N+1)/2}} \\ M_{2\varphi_1} & M_{2\varphi_2} & \cdots & M_{2\varphi_{(N+1)/2}} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ M_{(N+1)/2\varphi_1} & M_{(N+1)/2\varphi_2} & \cdots & M_{(N+1)/2\varphi_{(N+1)/2}} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} b_{1\varphi_1} \\ b_{2\varphi_2} \\ \ddots \\ b_{(N+1)/2\varphi_{(N+1)/2}} \end{bmatrix}^{\circ}. \quad (4-7)$$

加入边界条件后, 边界上透射出的光流强度 J^+ 可以由下式求出:

$$J^+ = \sum_{j=1}^{(N+1)/2} \beta_{j,\nabla\varphi_j}^b \mathbf{v} \cdot \nabla \varphi_j + \sum_{j=1}^{(N+1)/2} \beta_{j,\varphi_j}^b \varphi_j \quad j \in [1, (N+1)/2], \quad (4-8)$$

其中, $\beta_{j,\nabla\varphi_j}^b$ 和 β_{j,φ_j}^b 分别是边界条件的系数, 其求解方法可以参照文献[64]。从以上推导有限元方法求解 SP_N 方程的过程中可以发现, 求解过程中主要包括两个方面一是求解并构建系统矩阵的过程, 另一方面是求解构建好的线性系统方程的过程, 这两方面均可以通过 GPU 加速技术进行加速。

4.2.2 基于 GPU 加速技术的方法实现

GPU 设备由于其高性能和低成本, 已经被广泛应用于大规模数据的加速处理过程。同传统 CPU 相比, GPU 具有更多的处理单元、更高的数据处理带宽、以及更快的数据传输能力, 因此成为并行计算的有力工具。通常 GPU 加速程序通过 CUDA 技术编程实现, CUDA 使用的语言跟 C 语言类似, 很容易将 C 语言程序移植到 GPU 上。GPU 加速求解 SP_N 方程的流程图如图 4.1 所示, 该方法中主要包括 GPU 加速求解 SP_N 方程的系统矩阵和通过共轭梯度方法并行求解公式 (4-4) 线性方程组两个方面。

如图 4.1 所示, 首先在内存中将组织的网格数据和光学参数数据进行初始化处理, 然后将数据从内存中拷贝到 GPU 的设备存储器中, 由于 GPU 中的不同的存储类型有着不同的访存速度, 因此组织的网格数据和光学参数被放置在纹理存储器中便于快速

读取。数据初始化完成之后将系统矩阵 M 、 B 、 S 的元素在每一个线程中进行组装，由于系统矩阵的维数会随着 SP_N 方程阶数的变大而变大，因此会占用大量的存储空间，所以本文采用压缩稀疏行（compressed sparse row, CSR）存储的格式来存储系统矩阵。CSR 存储格式包括三个方面：元素值、非零元素列号、非零元素行偏移。当然还有另外一些稀疏矩阵的存储格式，比如 ELLPACK^[120]或者混合存储^[121]，虽然这些存储格式能够提升并行处理性能，但这些格式需要较大的存储空间。

当系统矩阵构建好之后，使用基于 GPU 加速的共轭梯度求解器计算光源的辐射强度 φ 。最终要得到的透射光流密度 J^+ 通过将 φ 拷贝到内存中进行计算。

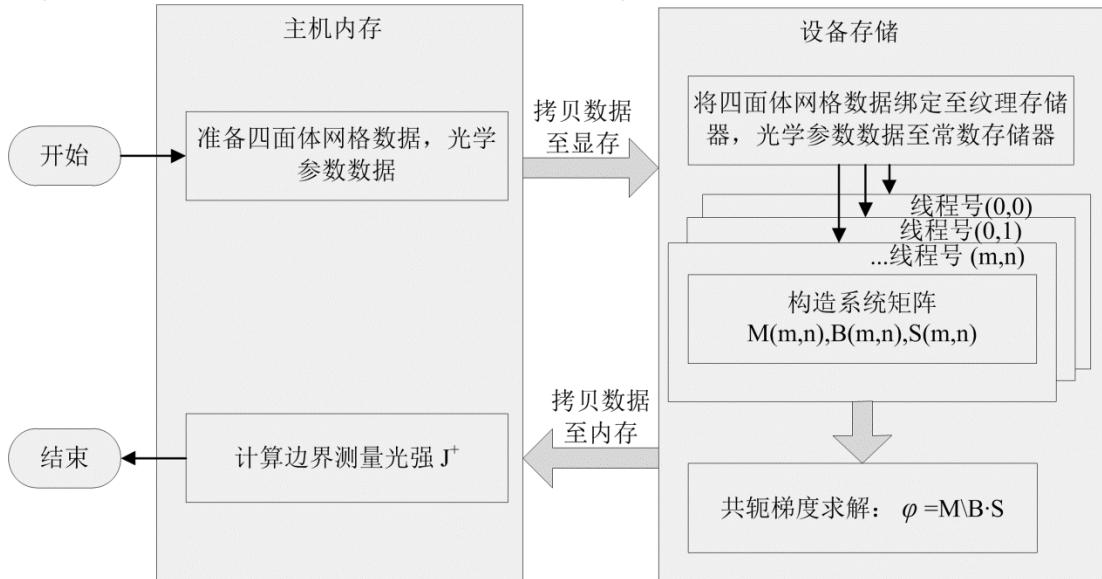


图4.1 GPU 加速求解 SP_N 方程的流程图

4.2.3 GPU 加速的共轭梯度法求解线性方程

为了更加精确的描述生物组织结构，需要剖分更加精确的网格数据，因此求解域中的离散的网格节点数目就会越大。假设整个可行域内离散的点数为 Q ， SP_N 方程的阶数为 N ，那么 SP_N 方程系统矩阵 M 的大小为 $Q(N+1)/2 \times Q(N+1)/2$ 。系统矩阵随着 SP_N 方程阶数的增加会变得过大。因此考虑到共轭梯度求解器在求解大规模线性方程组方面的优势，本文将该方法用于求解 SP_N 方程组，共轭梯度方法求解线性方程组的算法如图 4-2 所示。

Initialization: Set the initial x_0 , and the tolerance T , then we have

$$r_0 = b - Ax_0 \quad p_0 = \|r_0\|^2$$

Iteration step:

```

for k= 1, 2, . . . , N
    if  $\sqrt{p_{k-1}} < T$ , then terminate
    if k = 1 then p = r
    else p = r + ( $p_{k-1} / p_{k-2}$ )p
    w = Ap
     $\alpha = p_{k-1} / p^T w$ 
    x = x +  $\alpha p$ 
    r = r -  $\alpha w$ 
     $p_k = \|r\|^2$ 
end

```

图4.2共轭梯度方法求解线性方程组的伪代码

由图 4.2 可知, 共轭梯度方法求解线性方程组主要是向量的相乘和相加运算, GPU 上数据的分配和访存速度对这一过程影响比较大, 因此利用线程块上的共享存储, 本文对用于计算稀疏矩阵和向量内积的核函数进行了优化处理。为了加速处理这一过程, 稀疏矩阵的每一行被分配在同一个 warp 中来进行相乘和相加的运算^[121]。矩阵向量内积的核函数如图 4.3 所示, 每一行的元素被分配成了不同的组, 每组的元素个数小于 warp 的大小, 这里定义为 CoopSize, 每组元素所在的线程同时做相乘和相加的运算。最后将结果相加到共享存储器中, 共享存储器中的所有元素最后累加起来得到最终的结果。

对于共享存储器中的加法运算, 可采用高度并行策略来防止访存冲突, 每个 warp 被折半来做加法运算, 然后继续折半做加法, 这样对于线程为 32 的 warp, 只需 5 次就可以完成加法运算。对于不同的线程分配对求解速度的影响, 包括 blockSize 还有预先定义的 CoopSize, 在下一节将做了详细的讨论。

```

__global__ void spmv_csr_vector_kernel ( const int num_rows ,
const int * ptr , const int * indices , const float * data ,
const float * x, float * y)
{
    __shared__ float vals [];
    int thread_id = blockDim.x * blockIdx.x
                    + threadIdx.x ; // global thread index
    int warp_id = thread_id / 32; // global warp index
    int lane = thread_id & (32 - 1); // thread index within the warp
    // one warp per row
    int row = warp_id ;
    if( row < num_rows ){
        int row_start = ptr [row ];
        int row_end = ptr [ row +1];
        // compute running sum per thread
        vals [ threadIdx.x ] = 0;
        for ( int jj = row_start + lane ; jj < row_end ; jj += coopSize)
            vals [ threadIdx.x ] += data [jj] * x[ indices [jj ]];
        // parallel reduction in shared memory
        for(int ii = coopSize/2 ; ii >0 ;ii>>=1)
            vals [ threadIdx.x ] += vals [ threadIdx.x + ii];
        // first thread writes the result
        if( lane == 0)
            y[ row ] += vals [ threadIdx.x ];}
}

```

图4.3压缩稀疏行存储格式的矩阵向量内积的核函数代码

4.3 光传输 SP_N 近似求解实验

在本节中共设计三个实验对 GPU 加速求解 SP_N 方程的方法进行测试和性能评估。首先，为测试该方法的精确性，将该方法与 MC 仿真方法进行验证，实验结果表明该方法与 MC 仿真方法结果具有高度的一致性。其次，对该方法的加速比进行测试，包括不同大小的系统矩阵以及 GPU 线程分布对加速比的影响。最后，对线性系统方程的共轭梯度器的收敛性进行分析，其收敛性受系统矩阵求解维数的影响。所有的实验均是在配置为 Intel 5440 2.4GHz 的处理器和 Nvdia Tesla C2050 显卡的计算机上进行的，所有基于 CPU 和 GPU 方法的实验对比均采用双精度浮点型数据进行测试。

4.3.1 GPU 加速求解 SP_N 方程的精度验证

本实验在三种不同的仿体上对 GPU 加速求解 SP_N 方程的结果与 MC 方法的结果进行了对比。MC 方法被认为是求解光传输问题的金标准，本实验中使用第二章所述的 MC 仿真平台 MOSE 来进行仿真^[41]。为了使仿真的结果更加精确，所有的 MC 仿

真中的光子数设置为 10^7 个，光源的波长为 650nm。为了定量对比仿真实验的结果，本文采用平均相对误差（ARE）的标准来衡量 GPU 加速求解 SP_N 方程的结果 $d_{SP_n}^i$ 与 MC 模拟结果 d_{mc}^i 间的误差，定义如下：

$$ARE = \frac{1}{N_d} \sum_{i=1}^{N_d} abs(d_{mc}^i - d_{SP_n}^i) / \max(d_{mc}^i) \quad (4-9)$$

其中 N_d 是比较结果的节点数。

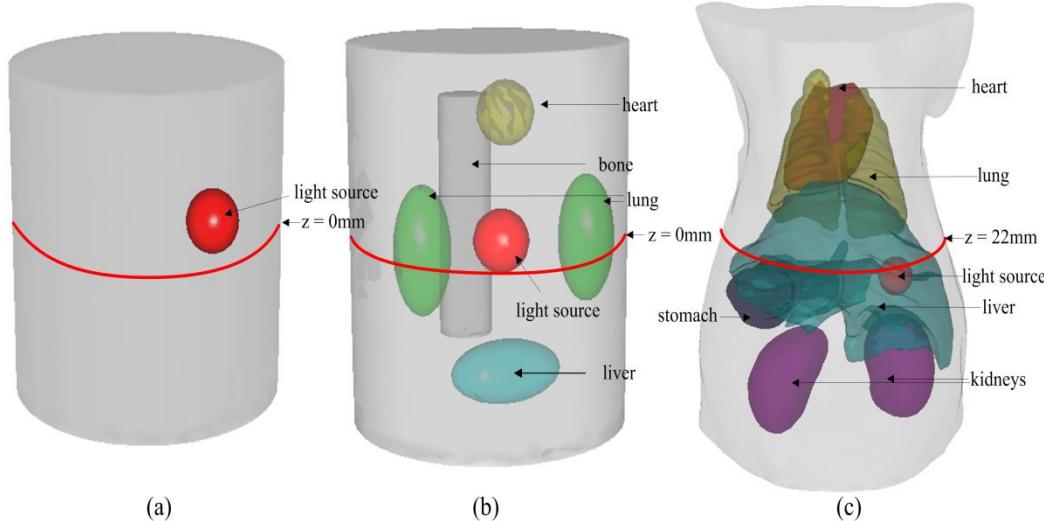


图4.4精度仿真实验所用仿体结构图。(a) 匀质仿体；(b) 混合仿体；(c) 数字小鼠仿体。

第一个仿体是半径为 5mm，高度为 10mm 的圆柱形均匀仿体，其中球形光源位于仿体内部 (0, 1.5, 0) 坐标处，如图 4.4 (a) 所示，该仿体是由 Comsol Multiphysics 软件^[122]剖分形成，包含 56664 个四面体单元和 11161 个节点。仿体的光学参数包含吸收系数 μ_a 、散射系数 μ_s 、各向异性系数 g 、折射率 n ，分别是 0.3 mm^{-1} 、 5 mm^{-1} 、0.9、1.37。红线标记部分的求解结果的对比图如图 4.5 (a) 所示，两者之间的误差分布如图 4.5 (b) 所示，实验中 SP_N 方程在 1, 3, 5, 7 阶数下的结果与 MC 仿真的透射结果的平均相对误差分别为 0.0539, 0.0114, 0.0113, 和 0.0108。

表4.1复杂圆柱形仿体在波长为 650nm 下的光学参数表

组织名称	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	g	n
肌肉	0.11636	4.6735	0.9	1.37
肝脏	0.47078	6.999	0.9	1.37
肺	0.26296	36.818	0.94	1.37
心脏	0.07859	6.7104	0.85	1.37
肾脏	0.08811	16.846	0.86	1.37

胃	0.01504	18.497	0.92	1.37
---	---------	--------	------	------

第二个仿体实验中，在复杂的圆柱形仿体上对 GPU 加速求解 SP_N 方程方法进行精度测试。该仿体半径为 5mm，高度为 12mm，内部包含 5 个不同形状的组织结构用来模拟复杂的生物组织，光源为半径 1mm 的球形结构与仿体的中心位置相距 2mm，仿体的结构图如图 4.4 (b) 所示。每个组织的光学参数如表格 4.1 所示。同样将红线标记的高度 $z==0\text{mm}$ 位置处的透射结果用来做精度对比。对比结果和误差值分别如图 4.5 (c) 和 4.5 (d) 所示。 SP_N 方程在 1, 3, 5, 7 阶数下求得的透射结果与 MC 仿真的透射结果的平均相对误差分别为 0.0347, 0.0168, 0.0168, 和 0.0165。

表4.2数字小鼠仿体在波长为 650nm 下的光学参数表

组织名称	$\mu_a(\text{mm}^{-1})$	$\mu_s(\text{mm}^{-1})$	g	n
肌肉	0.11636	4.6735	0.9	1.37
肝脏	0.47078	6.999	0.9	1.37
肺	0.26296	36.818	0.94	1.37
心脏	0.07859	6.7104	0.85	1.37
肾脏	0.08811	16.846	0.86	1.37
胃	0.01504	18.497	0.92	1.37

最后为了验证该方法在更加复杂的生物组织中的适用性，使用数字小鼠对该方法进行精度测试。数字小鼠的内部器官的分布如图 4.4 (c) 所示，小鼠内部的光源是半径为 1.7mm 的球状组织，位于肝脏组织内，对应的在 650nm 波段下的光学参数如表格 4.2 所示。同以上两个仿体实验类似，小鼠体表红线标记部分的结果用来进行比较。观测点的对比结果以及相对误差如图 4.5 (e) 和 4.5 (f) 所示， SP_N 方程阶数为 1, 3, 5, 7 下求得的小鼠表面透射结果与 MC 仿真结果的平均相对误差分别为 0.0339, 0.0145, 0.0147, 0.0142。

由图 4.5 可知，GPU 加速 SP_N 方程求解结果与 MC 仿真的透射结果随着阶数 N 的变大，二者的误差越来越小，说明 GPU 加速高阶 SP_N 方程的方法在求解光传输问题上更加精确。该方法不仅适用于单一均匀组织的光传输问题的求解，对于复杂组织结构甚至小鼠结构的求解结果也同样比较精确，证明该方法在求解复杂生物组织内光传输问题的适用性。

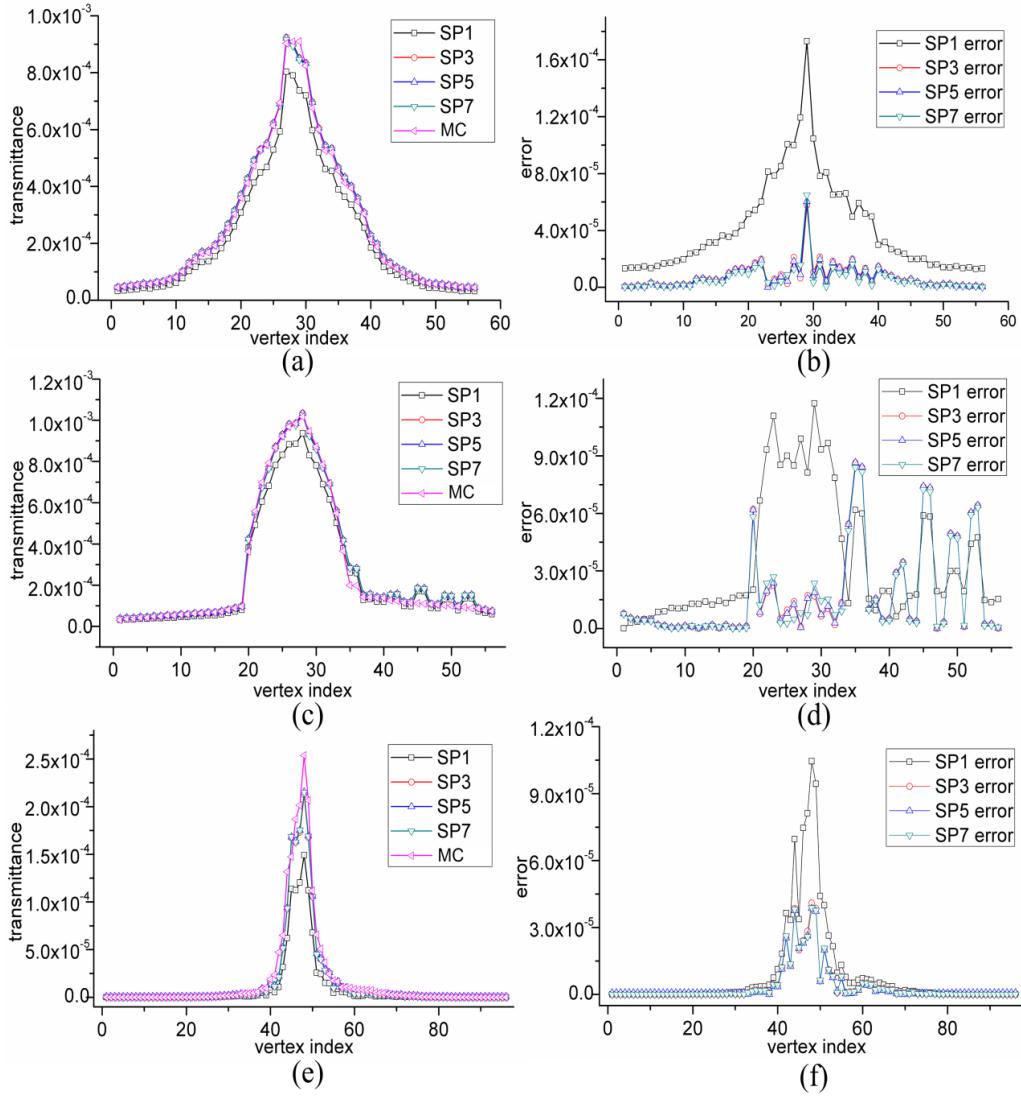


图4.5GPU 加速求解 SP_N 方程（阶数为 1, 3, 5, 7）与 MC 仿真的对比结果图。(a-b)均匀仿体透射结果和相对误差对比曲线; (c-d) 复杂非匀质仿体透射结果和相对误差对比曲线; (e-f) 数字小鼠仿体透射结果和相对误差对比曲线。

4.3.2 GPU 加速求解 SP_N 方程的加速性能测试

本小节对 GPU 加速求解 SP_N 方程的加速性能与基于 CPU 的方法进行对比。实验中所用的仿体与上一节中所用的第一个仿体大小和光学参数一致，首先对加速性能与四面体剖分节点数目的关系进行分析。将仿体剖分的四面体网格的节点数目从 3421 增加到 94528 个，计算 SP_N 方程求解时间的 GPU 加速比，即总的 CPU 计算时间与 GPU 方法的计算时间的比值 R_t ，GPU 加速比随节点数目的关系如图 4.6 (a) 所示，结果表明 SP_N 方程总计算时间的 GPU 加速比随着四面体网格数量的增加而增加，最高可达 25。由于求解 SP_N 方程过程中组装系统矩阵的过程是最耗时的，本文对组装系统矩阵的过程也进行了加速比测试，测试结果如图 4.6 (b) 所示，结果表明组装系

统矩阵过程的最高加速比可达 30，加速比同样随着四面体网格个数的增加而增加。

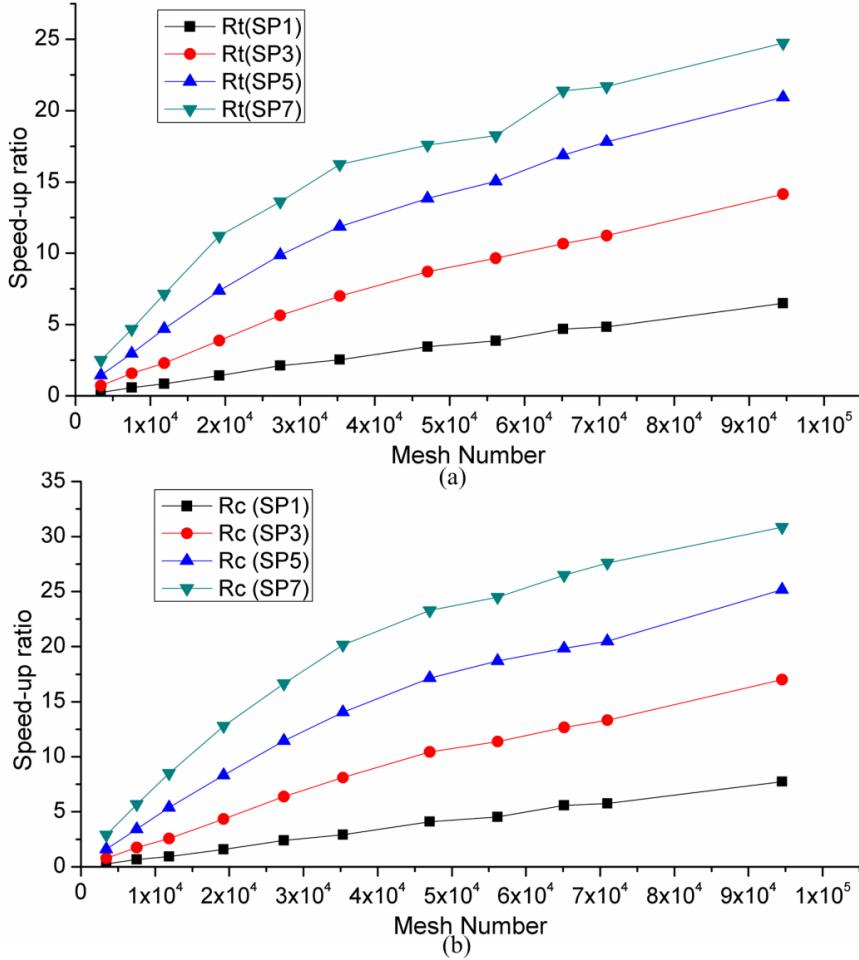


图4.6 GPU 加速比测试结果图。(a)GPU 加速求解不同阶 SP_N 方程同 CPU 求解的加速比结果；(b) 基于 GPU 加速求解 SP_N 方程组装矩阵过程的加速比结果。

由图 4.3 可知，GPU 加速求解线性方程组的过程中受到 Kernel 函数内的 CoopSize 和 BlockSize 的影响，因此本文将系统矩阵中的每一行元素被平均分成多个组，每组线程同时进行乘加操作，将各个组的元素相加汇总到第一组线程中，然后第一组线程进行累加运算，累加运算的结果使用共享内存中的二值降维的方法计算得到。由于二值降维方法的计算复杂度为 $O(\log_2 n)$ ，所以对于 32 个单元的线程组只需 5 步来完成加法运算，

为验证 GPU 加速的共轭梯度求解器同 CPU 方法的加速性能。本实验中采用与上一实验相同结构和大小的圆柱形仿体，该仿体被离散为 79626 个四面体单元，采用 SP7 方程进行求解测试。基于 GPU 加速的求解方法同 CPU 求解方法的加速比如图 4.7 所示，BlockSize 数量被设定为 32 到 256，从图 4.7 中可以发现，当 CoopSize 和 BlockSize 大小分别为 8 和 192 时，共轭梯度求解器的最高加速比在 14 左右；当 BlockSize 小于

96 时加速比随着 BlockSize 的增加而增加, 而 BlockSize 超过 96 之后, 加速比不再改变; 当 CoopSize 为 8 或者 16 时, 相比其它大小具有更好的加速比。这一现象可能是由于有的行元素个数不足一个 warp 大小, 造成线程数目的浪费而导致的。

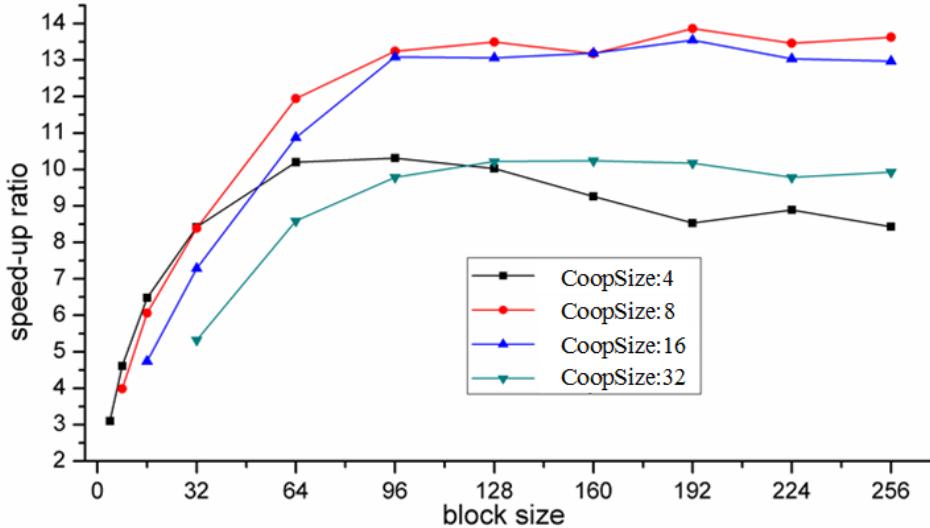


图4.7不同 CoopSize 和 BlockSize 下 GPU 加速共轭梯度求解器的加速比结果图

为了验证该方法在实际应用中的性能, 本文又在数字小鼠模型上进行了 SP7 方程的求解测试。求解时 CoopSize 和 BlockSize 分别设定为 8 和 192, 数字小鼠的结构和光学参数同上一节精度验证时所用的数字小鼠一致。结果表明该方法在数字小鼠仿体上加速比可以达 10.53, 说明该方法非常适用于小动物的光学成像仿真。

4.3.3 GPU 加速共轭梯度求解器的收敛性测试

本小节对共轭梯度法求解系统线性方程组的收敛性进行测试。前面两个小节实验结果表明网格的节点数目以及稀疏矩阵的填充率对加速比具有很大的影响, 但是光源的大小同样也会对加速比以及共轭梯度求解器的收敛性造成影响, 因此本实验在同一仿体不同大小的光源下对共轭梯度求解器进行了测试。仿体跟上一节测试用的规则圆柱形仿体大小一致, 被离散为 66368 个四面体单元, 光源的网格节点数目从 106 个增加到 22229 个, 求解线性系统方程时的收敛阈值设定为 10^{-12} 。本文对共轭梯度方法的迭代次数与光源节点数目的关系进行了测试。如图 4.8 (a) 所示, 结果表明收敛时的迭代次数随着光源网格节点数目的增加而增加。

为进一步分析共轭梯度求解器的收敛性, 将光源节点数为 22229 时的求解结果的收敛误差同迭代次数进行对比。如图 4.8 (b) 所示, 结果表明共轭梯度法的收敛误差随着迭代次数的增加而不断降低, 其收敛速度呈指数型下降趋势。同时也发现共轭梯度法在系统矩阵过大的时候会不收敛, 尤其是当网格节点数大于 100000 时, 系统矩阵中的非零项个数超过 4000000, 容易造成结果的不收敛。

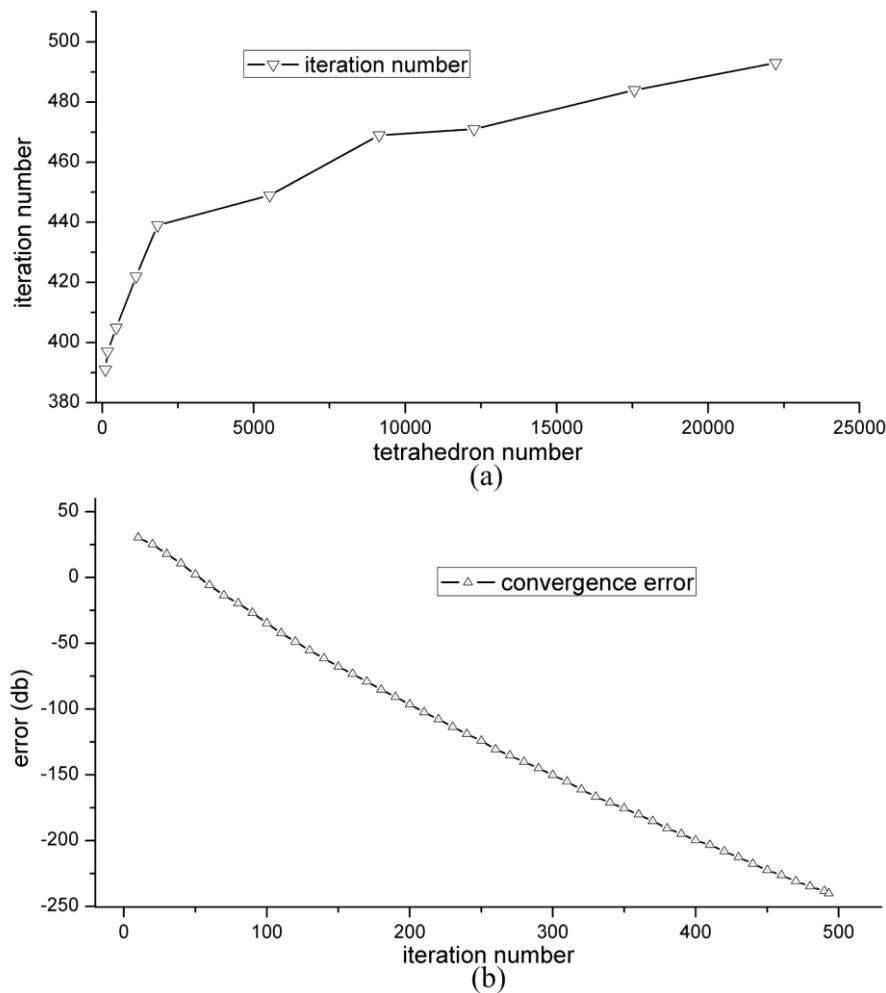


图4.8GPU 加速共轭梯度求解系统矩阵的收敛性测试结果。(a)求解系统矩阵所需迭代次数同光源网格节点数的关系; (b)共轭梯度求解器不同迭代次数下的误差值。

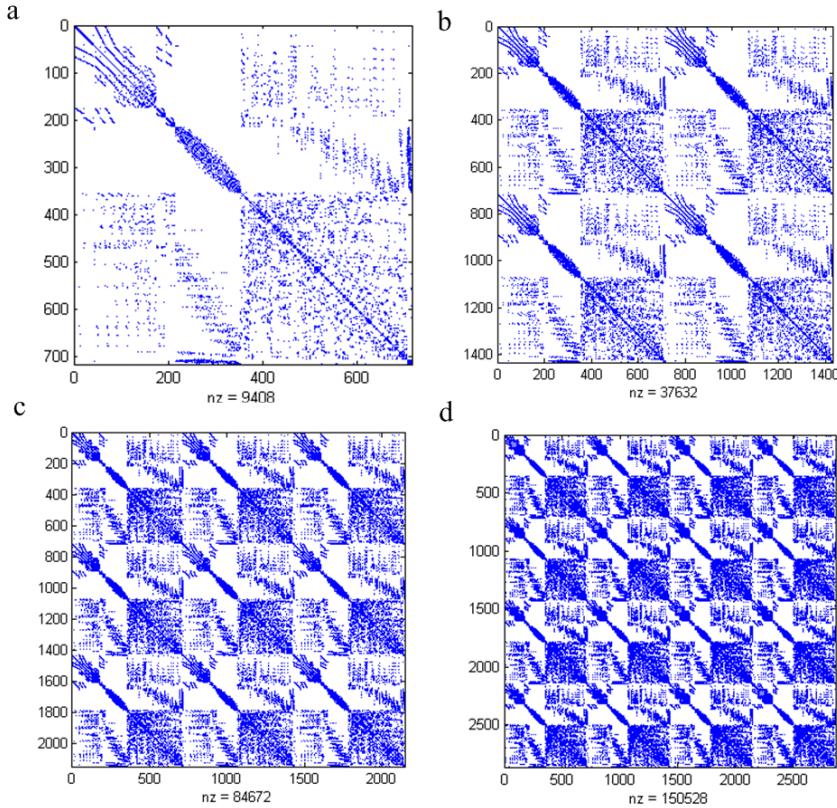


图4.9节点数为3000的圆柱体构建的 SP_N 方程系统矩阵填充率示意图。(a-d) 分别为1、3、5、7阶 SP_N 方程系统矩阵的填充率。

4.4 讨论

虽然共轭梯度方法大多数情况下能够高效快速的求解线性系统方程，但是随着系统矩阵维数的增加，会造成不收敛的问题，尤其是对于高阶近似的 SP_N 方程的求解。GPU 加速求解 SP_N 方程的加速比受到稀疏矩阵的填充率的影响，如图 4.9 所示， SP_1 , SP_3 , SP_5 和 SP_7 方程的系统矩阵非零元素的分布越来越密集，并且非零项离主对角线越来越远。因此求解 SP_1 方程时系统矩阵中的非零元素分布同 SP_3 , SP_5 , SP_7 方程相比，其位置更加靠近矩阵的主对角线，而 SP_7 方程系统矩阵的非零元素分布更加分散，并且其非零项个数比 SP_1 方程要高 15 倍。由于上述原因，在共轭梯度方法求解高阶 SP_N 方程时，对于大规模的系统矩阵会发生不收敛现象。然而对于共轭梯度方法求解线性方程组可以采用预处理的方法来克服不收敛的问题，同时也有一些其它的求解线性系统方程的求解方法，这一点会在今后的研究中做进一步讨论。

实验中 GPU 加速的共轭梯度求解器的 Kernel 函数的加速性能受到 BlockSize 和 CoopSize 的影响，当 CoopSize 设置为 8 或者 16 时能够获得更高的加速比，这一现象主要是线性方程的系统矩阵的稀疏性造成的。系统矩阵中的每一行元素在同一个

warp 中处理，然而当每一行的非零元素的个数小于 warp 的大小或者更少时，会造成线程的资源浪费，因此本文定义 CoopSize 来处理非零元素小于 warp 大小时的情况。另一种策略是当每一行非零元素个数小于 warp 大小时，可以通过行元素补零的策略来处理。稀疏矩阵的存储格式则采用了 CSR 存储格式，然而稀疏矩阵的存储格式也同样会对加速比造成影响，COO 格式存储的稀疏矩阵可能在并行处理上具有更好的性能，因此在今后的研究中将对 COO 格式存储的系统矩阵的运算进行性能测试。

4.5 本章小结

本章介绍了 GPU 加速求解 SP_N 方程的方法用于光学三维成像的前向问题的求解。本章利用 CUDA 技术，在构建系统矩阵和线性方程组求解过程中均作了加速。考虑到系统矩阵的稀疏性，整个算法在 CSR 格式存储的系统矩阵上实现，线性方程组采用了共轭梯度方法求解。在规则仿体、复杂仿体、小鼠实验上对提出的算法同传统的 CPU 方法分别作了计算精度和加速比测试，精度验证实验表明 GPU 加速求解方法同 MC 仿真相比具有很高的求解精度，加速比测试实验表明基于 GPU 加速的方法同 CPU 方法相比具有更高的处理效率，最高加速比可以达到 25。在设定的不同大小的光源的情况下对并行共轭梯度法求解线性方程组的收敛性进行了研究，结果表明光源越大收敛所需迭代的次数越多。总之，本章提出的 GPU 加速的方法同 CPU 方法更具优势，GPU 加速求解 SP_N 方程的方法在三维光学成像领域的应用会更加广泛。

第五章 基于多图谱配准和自适应体素细分的自发荧光重建

5.1 引言

生物自发荧光断层成像 (bioluminescence tomography, BLT) 技术作为一种非接触式光学分子影像技术，能够在分子，细胞和基因水平上对生理过程进行在体观测^[9, 17]，同其它的成像技术相比，BLT 技术具有高灵敏度，低成本，高特异性等优点^[123-125]，因此 BLT 已经在肿瘤观测，靶向细胞跟踪等领域得到广泛的应用。BLT 能够通过探测外表面的光强分布重建出小动物内部光学探针的位置和强度信息，但是由于 BLT 本身存在的病态性和不定性，需要一些其它的先验信息，如结构信息，才能得到更加精确的定量重建结果^[14, 19, 86, 126, 127]，同时组织光学参数的不定性也会给对 BLT 重建造成影响^[128]。因此多模态 BLT 系统为解决 BLT 病态性提供了可能，CT 或者 MRI 设备常常用在多模态 BLT 系统中来提供结构信息。在以往的研究中，利用混合组织模型进行 BLT 重建相比单一组织模型在光源位置和分布上具有更高的重建精度^[19]，因此需要多模态 BLT 系统来获得更多的先验信息，进而得到更加准确重建结果。常用的多模态 BLT 系统包括光学-CT、光学-MRI 等，相对于 MRI 设备，CT 设备性价比更高，能够提供更加清晰的解剖结构^[20]。

BLT 重建通常情况下包括四个步骤，首先通过 CT 设备采集小动物的 CT 数据，进行 CT 图像分割得到结构信息；其次将分割后的器官被离散成四面体或者六面体的有限单元，以便用有限元方法求解并重建 BLT；然后将观测到的二维荧光图像数据映射到三维的有限元网格的表面用来作为 BLT 重建的边界条；最后利用有限元方法 BLT 问题转换成了线性方程的求解和优化问题。小动物的器官分割在 BLT 重建过程中非常重要，然而 CT 数据对比度较低，难以准确分割。通常的自动分割方法并不适用于低对比度的 CT 数据，手动分割则需要大量人力，而且分割结果容易受人主观影响而产生偏差。虽然也可通过注射造影剂的方法来提高软组织对比度^[129]，但同样会增加研究成本和实验复杂性。为了降低分割的复杂度，很多团队利用图谱配准的方法对器官位置进行预测而不是精确地进行分割，该方法已经在人体器官的分割上得到了很好的应用^[130-132]。然而对于基于图谱的小动物分割的研究相对少一些，Martin 等人提出了一种基于全身图谱的全自动小鼠分割方法用于低对比度的 CT 小鼠数据分割^[133]。Wang 等人提出了小鼠的统计图谱用于分割微型 CT 小鼠数据，该方法基于统计形状模型^[87]，但是小鼠的表面和高对比度的器官数据必须提前进行处理。为了进一步降低数据处理的复杂度，本文提出了基于多图谱配准的方法来对小动物内部器官进行预测和分割。

BLT 的重建需要准确的光在组织中的传输模型。MC 方法^[41, 42, 52]被认为是求解光

子在生物组织中传输的金标准，但是为了得到精确的仿真结果，该方法需要对大量的光子在生物组织中的传输过程进行仿真。辐射传输方程（radiative transfer equation, RTE）常用于求解 BLT 的前向模型^[134]，然而对于复杂的组织结构，难以有效的求出 RTE 的解析解。因此，扩散方程（diffusion equation, DE）和简化球谐方程（simplified spherical harmonic equations, SP_N）常用于近似求解 RTE^[103, 135, 136]，本文中使用 DE 方程来近似求解 RTE 来作为 BLT 的前向模型。为了使用有限元方法（finite element method, FEM）求解复杂组织的光子传输模型^[58, 118]，生物组织被剖分成了四面体网格结构，然而四面体网格结构的剖分过程复杂，通常要需要借助商用的剖分软件，如 Amira 或者 Comsol 等。由于这些商用软件成本较高，在研究中并不常用。本文利用自适应体素细分的策略将生物组织进行了自适应六面体体素细分，从而避免了四面体网格剖分的过程。同四面体网格相比，六面体体素更易从 CT 数据中进行剖分，在某些研究领域六面体网格可以获得更加精确的求解结果，另外在相同的节点数目下，四面体网格的单元数几乎是六面体单元的 5 倍，因此使用六面体网格模型比四面体模型具有更高的计算效率。

本章内容结构如下，首先对 BLT 的前向和逆向求解问题进行了介绍；其次对多图谱配准方法分割内部器官的过程进行了描述；然后对自适应六面体体素划分的过程进行了介绍。在实验部分分别对小鼠的配准分割结果，以及 BLT 重建结果进行了展示，最后对结果进行了讨论和分析。

5.2 基于多图谱配准和自适应体素细分的 BLT 重建方法

5.2.1 BLT 前向和逆向问题

本章所述的方法主要是在光学/CT 多模态小动物（小鼠）BLT 系统上来实现的。多模态 BLT 系统如图 5.1 所示，X 射线光管和 X 射线探测板位于小动物观测床的两侧。整个系统位于一个竖直放置的可以旋转 360 度的平台上，X 探测板每隔一度进行 X 投影图像的采集。小鼠的解剖结构，即 CT 重建结果通过 GPU 加速的锥束 Feldkamp-Davis-Kress (FDK) 重建方法得到^[137]。科学级电荷耦合器件（charge coupled device, CCD）相机位于 X 射线和探测板之间，并在与其连线垂直的方向进行荧光图像采集。BLT 重建的流程图如图 5.1 所示，首先用 CCD 相机采集小鼠背部的荧光图；然后小鼠的三维解剖结构通过 CT 设备进行采集；其次小鼠内部的器官分布则是通过多图谱配准的方法进行预测和分割；接着将分割好的器官通过自适应六面体体素划分的方法进行网格化处理；然后将二维的 CCD 图像与三维的网格表面进行映射^[138]；再利用有限元方法将 BLT 问题转换成线性矩阵的求解和优化问题；最后对 BLT 重建的目标函数采用 Tikhonov 正则化处理并进行优化求解^[139]。

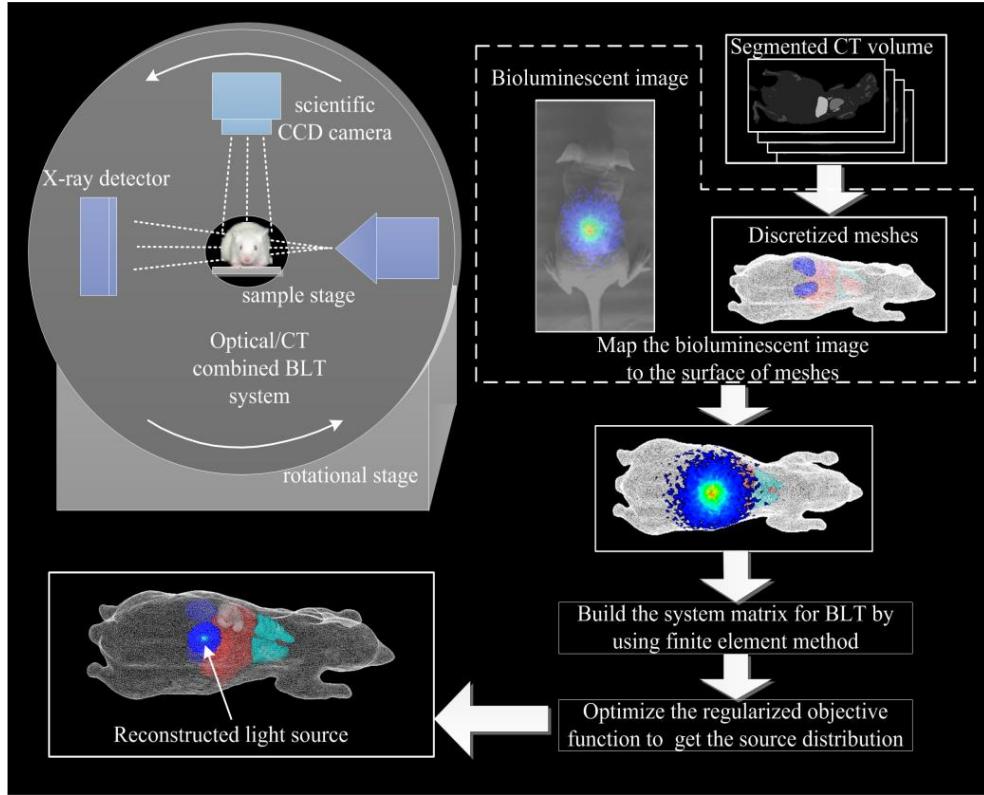


图5.1光学/CT 多模态系统 BLT 重建的流程图

本文中将 DE 方程用于求解光子在组织中的前向传输过程。BLT 的前向模型由 DE 近似及其 Robin 边界条件描述，公式如下：

$$-\nabla \cdot (D(x) \nabla \Phi(x)) + \mu_a(x) \Phi(x) = Q(x) \quad (x \in \Omega), \quad (5-1)$$

$$\Phi(x) + 2A(x; n, n') D(x) (\nu(x) \cdot \nabla \Phi(x)) = 0 \quad (x \in \partial\Omega), \quad (5-2)$$

其中 Φ 是光流密度， Q 是光源项， Ω 和 $\partial\Omega$ 分别表示离散的求解区域以及边界， μ_a 是吸收系数， μ_s 是散射系数， ν 是边界 $\partial\Omega$ 上的法向量。 $D = 1/(3\mu_a + (1-g)\mu_s)$ 是光学扩散系数， g 是各向异性系数， $A(x; n, n')$ 表示外部环境和组织间的折射率的耦合系数，可以由如下公式计算：

$$A(x; n, n') = \frac{1 + R(x, n, n')}{1 - R(x, n, n')}, \quad (5-3)$$

其中 n 是组织 Ω 的折射率， n' 是组织外部环境的折射率。通常外部环境为空气，因此 $R(x, n, n')$ 可以计算为： $R(x, n, n') = 1.4399n^{-2} + 0.7099n^{-1} + 0.6681 + 0.0636n$

经过有限元方法处理，公式 (5-1) 和公式 (5-2) 可以转换成弱解形式，因此 BLT 问题可以转换为如下线性系统方程：

$$\mathbf{M}_k \Phi_k^b = \mathbf{F}_k \mathbf{S}_k , \quad (5-4)$$

其中, \mathbf{M}_k 是对称的正定矩阵, 表面的光强分布 Φ_k^b 可以计算为:

$$\Phi_k^b = \mathbf{M}_k^{-1} \mathbf{F}_k \mathbf{S}_k = \mathbf{A}_k \mathbf{S}_k , \quad (5-5)$$

由于 BLT 问题的病态性, 通常采用 Tikhonov 正则化的方法将这一问题转换成如下的目标函数:

$$\min_{0 \leq s_k \leq s_{\text{sup}}} f(\mathbf{S}_k) = \left\{ \left\| \mathbf{A}_k \mathbf{S}_k - \Phi^{\text{meas}} \right\|_{\Lambda} + \lambda_k \eta(\mathbf{S}_k) \right\}, \quad (5-6)$$

其中 S_{sup} 是光子密度的上限函数, Λ 表示权重矩阵, λ 是正则化参数, $\eta(\cdot)$ 表示惩罚函数, Φ^{meas} 表示边界测量的真实的光强信号。在本文中采用了拟牛顿迭代方法来对目标函数进行优化求解。

5.2.2 自适应体素细分

自适应体素从分割后的小鼠 CT 数据中产生。单一的六面体体素不能精确的表示组织的边界信息, 因此通过粗分-细分的策略, 可将整个小鼠的组织产生不同大小的六面体体素。如图 5.2 所示, 首先产生第一级粗网格, 对每个六面体网格所在区域进行组织编号。如果网格所属区域处于边界, 那么该体素就会被细分成 8 个次级体素, 这里记作第二级网格, 然后第二级网格继续进行组织编号的标记和边界条件的测试, 再对第二级体素进行进一步的边界条件判定, 直到次级体素达到最小分辨率或者不在边界内的条件结束。边界条件的判定通过 CT 的分割结果, 如果某个六面体网格重叠区域的 CT 体素全部为同一组织, 则该网格属于内部网格, 否则属于边界网格做进一步进行细分。这样整个组织被自适应地划分为不同大小的六面体网格数据, 同四面体网格相比, 六面体网格更加简便, 同时不同大小的网格更加节省存储空间。

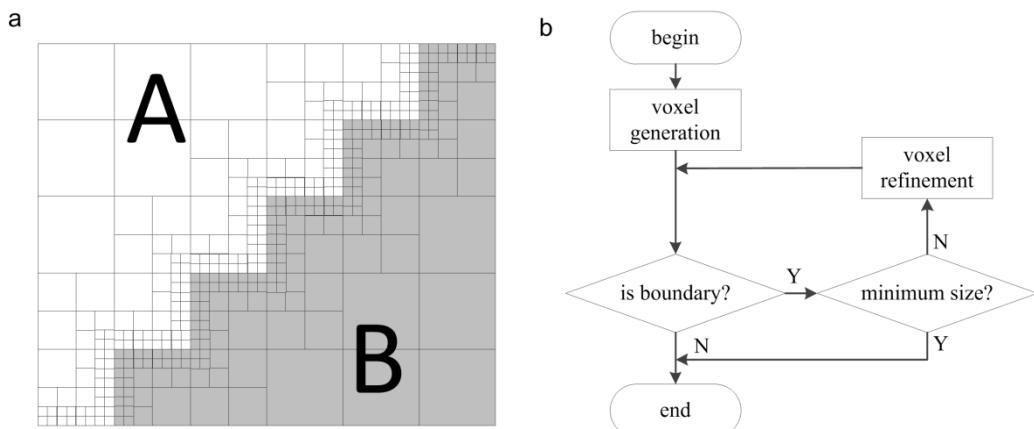


图5.2自适应体素细分算法图。(a) 自适应体素细分示意图; (b) 自适应体素细分算法流程图。

5.2.3 基于多图谱配准的器官分割

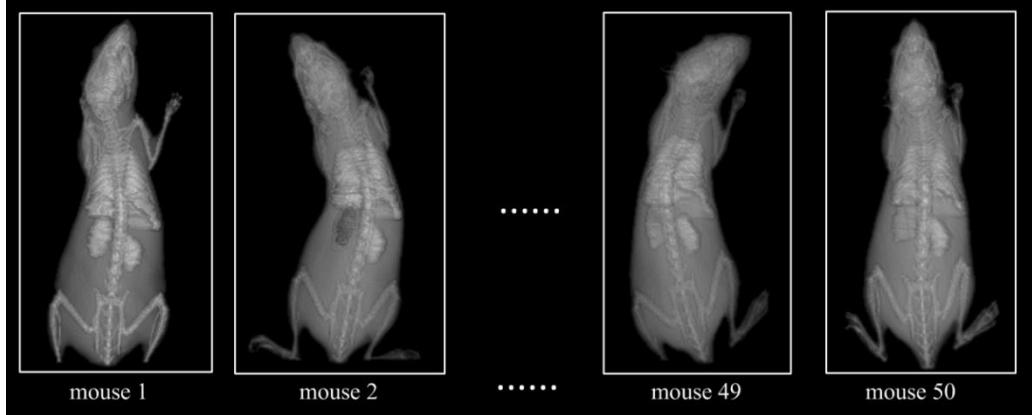


图5.3正则化的小鼠多图谱数据体绘制渲染图

本小节将对多图谱配准的方法分割小鼠器官的过程进行介绍，首先介绍小鼠多图谱数据的采集和处理过程。小鼠的 CT 数据通过锥束微型 CT 设备获取，其中 CT 设备的 X 射线光管的电压设定为 50 千伏，每次投影的采集时间是 0.75 秒，重建后的 CT 体数据每个体素的大小为 $0.409\text{mm} \times 0.409\text{mm} \times 0.409\text{mm}$ ，体数据的分辨率为 $256 \times 256 \times 256$ 。小鼠在采集数据之前被注射碘海醇造影剂以提高软组织器官的对比度，同时被注射麻醉剂防止小鼠姿态发生变化。为了得到不同姿态和大小的小鼠从而提高图谱数据的适用性，共采集了 50 组不同小鼠的图谱数据。每个小鼠的器官经过手动分割，再将分割后的结果通过归一化处理，使每个小鼠的重心点与 $(0, 0, 0)$ 位置对齐，并且通过主成分分析（principle component analysis, PCA）的方法求出每个小鼠的主方向，然后将按照主方向进行旋转，处理后的部分图谱结果如图 5.3 所示。

基于以上分割的小鼠图谱，CT 数据的器官位置可以通过多图谱配准的方法进行分割。小鼠的姿态和大小对配准的精度影响很大，为此在本文中定义了相似度参数 Sim 来评价这些因素，计算过程如下：

$$Sim = \alpha \cdot Dice + \beta \cdot D_{axial}, \quad (5-7)$$

其中， D_{axial} 是待配准小鼠和图谱的轴向距离，定义如下：

$$D_{axial} = \sum_{i=1}^n \sqrt{I_{Ri}^2 + I_{Si}^2}, \quad (5-8)$$

其中 I_{Si} 是沿着待配准小鼠的主轴方向第 i 层切片的中心点， I_{Ri} 是图谱的主轴方向第 i 层切片的中心点。 $Dice$ 是 Dice 系数，定义如下：

$$Dice = 2 \frac{|R_R \cap R_S|}{|R_R| + |R_S|}, \quad (5-9)$$

其中， R_R 和 R_S 分别表示配准和待配准图像的器官的区域。 $|\cdot|$ 表示体素个数。在公

式 (5-7) 中, α 和 β 是权重系数。

多图谱配准的配准步骤如下:

- 1) 初始话: 得到待配准图像的边界轮廓 M_B 。
- 2) 根据图谱 $\{S_k, k = 1, 2, \dots, N\}$ 对 M_B 正则化处理, 处理方式同图谱处理方式一样。
- 3) 计算每个图谱 S_k 和 M_B 的相似度 $\{Sim_k\}$, 然后对所有相似度进行排序, 找出十个最优的结果。
- 4) 将选取的 10 个图谱与小鼠的 CT 数据进行配准。
- 5) 将配准的结果进行汇总, 并求出分割后器官的分布概率。

最后, 小鼠内部的器官可以通过融合后的器官的分布概率结果分割得到, 由于每个器官都是连通的区域, 因此可以用自适应种子点生长的算法将器官分割出来。

5.3 图谱配准和 BLT 实验

5.3.1 多图谱配准精度测试

第一个实验用来测试多图谱配准的精度。本实验中使用了一个经过手动精确分割的小鼠作为测试样本。图 5.4(a-b) 分别是小鼠的外围轮廓图和小鼠的内部器官分布, 小鼠的内部器官由人工分割方法获得。由于小鼠的表面轮廓很容易通过阈值分割算法进行分割来得到, 然后将选取的多图谱数据同小鼠的表面轮廓数据进行配准。图 5.4(c) 是配准结果的融合之后的器官的概率分布图。通过种子点生长算法, 将图 5.4(c) 的融合结果进行分割处理, 从而得到多图谱分割的结果, 如图 5.4(d) 所示。为了验证多图谱配准的优势, 本文中将多图谱配准结果同单一图谱的配准结果进行了比较, 如图 5.4(e) 所示, 本实验中使用 Digimouse^[140]作为单一图谱进行配准, 配准后的器官分布如图 5.4(f) 所示。为了定量评价多图谱配准结果, 本文计算了不同方法的 Dice 系数。对于多图谱配准, 首先计算选出的每个图谱配准结果的平均 Dice 系数 $\overline{Dice_M}$, 图 5.4(d) 中的多图谱配准最终分割结果的 Dice 系数 $Dice'_M$, 以及利用数字小鼠单图谱配准结果的 Dice 系数 $Dice_s$, 不同配准方法的配准结果如表 5.1 所示。结果表明, 多图谱配准的结果相比单一图谱具有更高的 Dice 系数, 可以更准确的分割小鼠的内部器官。

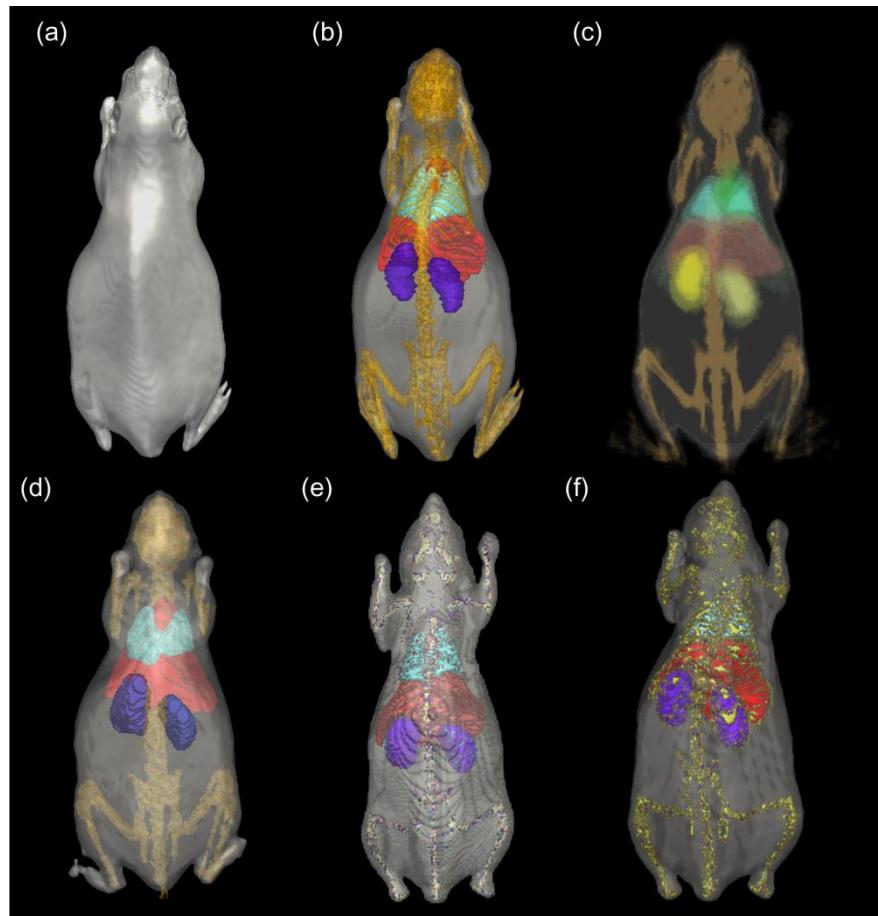


图5.4多图谱配准精度测试实验结果图。(a)待配准小鼠的表面轮廓图;(b)待配准小鼠内部器官的人工分割结果图;(c)多图谱配准结果融合后的器官分布图;(d)多图谱配准分割结果图;(e)数字小鼠单图谱结构图;(f)数字小鼠单图谱配准分割结果图。

表5.1多图谱配准和单一图谱配准结果

器官名称	Dice 系数		
	$Dice_M$	$Dice'_M$	$Dice_S$
肌肉	0.9127	0.9137	0.8556
骨骼	0.3162	0.5003	0.0585
肝脏	0.5731	0.6993	0.6060
心脏	0.6029	0.8166	0.3564
肺部	0.5160	0.7354	0.2726
左肾	0.5382	0.7389	0.6007
右肾	0.5325	0.7828	0.4910

5.3.2 BLT 数值仿真实验

本实验采用数字小鼠对 BLT 的重建问题进行研究，数字小鼠中植入了光源，小鼠内部的器官，包括脂肪、骨骼、肝脏、心脏、肺部、以及肾脏，均是由微型 CT 数据中手动分割得到。光源在 620nm 谱段的光学参数如表 5.2 所示，包括吸收系数 μ_a 、散射系数 μ_s 、各项异性系数 g 、以及折射率 n ，这些光学参数从文献[141]中得出^[141]。BLT 的光学传输的前向结果通过 MC 仿真得到作为探测器的探测结果。为了更方便地得到的六面体体素的仿真结果，本文中将基于四面体仿真的 MC 方法修改为基于六面体的 MC 方法来仿真 BLT。整个小鼠被离散化为六面体体素包括 6588 个节点和 4908 个六面体单元。图 5.5(a-b) 分别显示了数字小鼠的组织结构和仿真的表面透射结果。重建后的荧光光源如图 5.5(c-d) 所示，图 5.5(c) 是小鼠的 CT 体数据，重建的光源（蓝色），以及实际光源（红色）的三维渲染结果。图 5.5(d) 是重建结果的不同切片的显示结果，图中虚线部分表明重建结果和实际光源的位置非常接近。重建光源的中心位置是(120, 110, 112)而实际光源的中心位置是(122.216, 109.855, 110.605)，二者之间的距离为 2.62mm，结果表明基于自适应六面体体素的方法能够准确的重建 BLT。

表5.2小鼠器官的光学参数表

组织名称	μ_a	μ_s	g	n
脂肪	0.00876	20.9732	0.94	1.37
骨骼	0.1428	27.966	0.9	1.37
肝脏	0.82926	7.35596	0.9	1.37
心脏	0.13832	7.1795	0.85	1.37
肺	0.45987	37.75176	0.94	1.37
肾脏	0.15498	18.09242	0.86	1.37

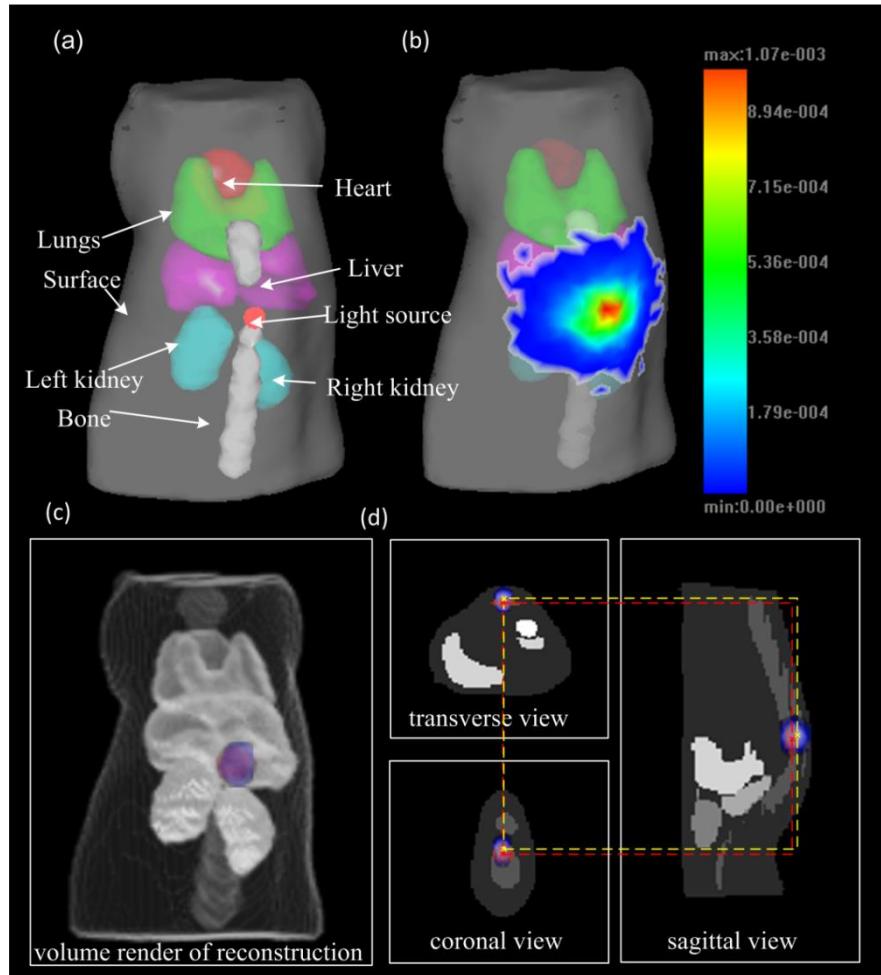


图5.5BLT 数值仿真重建实验结果图。(a) 数字小鼠结构; (b) 光传输 MC 仿真结果图; (c) 重建光源和原始数据的体绘制渲染结果; (d) 重建结果的各角度切片视图。

5.3.3 BLT 小鼠在体实验

本实验在真实小鼠上进行 BLT 实验, 对提出的方法进行研究。实验中将带有荧光剂的溶胶和 CT 造影剂的溶胶混合注射到小鼠的背部来模拟荧光探针, 由于荧光剂中带有 CT 造影剂, 因此真实光源的实际位置很容易通过 CT 重建来进行位置验证。如图 5.6 (a) 所示, 本实验中通过高灵敏度 CCD 相机采集荧光图像, 荧光信号通过带宽为 40nm, 中心波长为 620nm 的滤波片, 相机的曝光时间为 1.5 秒。小鼠器官由 CT 数据经过多图谱方法分割后获得, 小鼠的器官结构如图 5.6 (b) 所示。各个器官在 620nm 波段的光学参数同数值仿真实验中的一致, 光学参数如表格 5.2 所示。根据 BLT 重建的流程, 首先使用自适应体素划分方法, 将小鼠的器官进行自适应体素划分, 然后将荧光图像的数据通过二维到三维的映射映射到小鼠的表面作为构建系统方程的边界条件, 映射结果如图 5.6 (c) 所示。BLT 的重建结果如图 5.6 (d) 所示, 图中展示了小鼠的 CT 结构、重建光源 (蓝色)、实际光源 (红色) 的三维渲染效果。光

源中心位置处的三维切片图如图 5.6 (e) 所示, 黄色和绿色的虚线分别表示了重建结果和真实结果的光源位置, 通过两虚线可以看出重建结果与真实结果具有很好的一致性。重建结果的最大值和真实结果的最大值之间的距离为 2.75mm, 表明该方法在 BLT 真实实验的重建中具有很好的应用性。

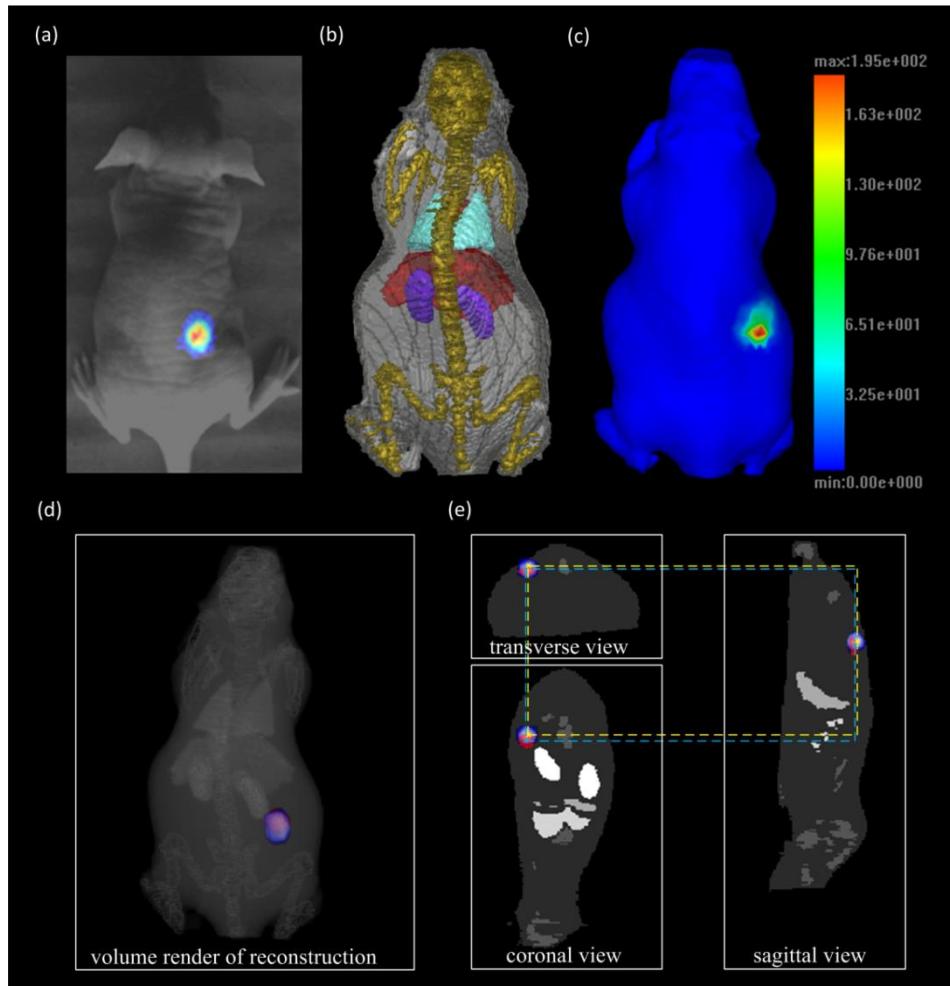


图5.6BLT 在体小鼠的重建实验结果图。(a) 原始荧光图; (b) 多图谱配准方法分割的小鼠结构; (c) 荧光图像映射到小鼠表面的结果图; (d) 重建光源和原始数据的体绘制渲染结果; (e) 重建结果的各角度切片视图。

5.4 讨论

首先本文介绍了一种基于多图谱配准和自适应体素划分的 BLT 重建方法。基于多图谱配准的方法用于小鼠内部器官的估计和分割, 为 BLT 提供小鼠的结构信息来克服 BLT 的病态性。多图谱配准和单一图谱配准的结果表明多图谱配准具有更高的配准精度。实验中所选的小鼠的结构与 Digimouse 的结构相差较大, 所以造成了单一图谱配准的不精确。多图谱中含有大量的小鼠不同的姿态的数据, 因此多图谱配准具

有更高的鲁棒性，同单一图谱配准相比更加精确。

同时本文中所用的图谱中仅仅采用健康的小鼠，并没有采用含有肿瘤的小鼠，因此对于含有肿瘤的小鼠的配准，多图谱配准方法并不适用，尤其是对于肿瘤位于小鼠内部较深的位置的情况。这一问题可以首先通过对非正常组织进行检测，然后结合非正常组织的先验信息来配准。这一点将会在以后的研究中进行深入的探索。

本文利用有限元方法在六面体体素上对 BLT 的问题进行求解。如果将数值仿真实验中所用的小鼠的六面体数据转换成相同节点的四面体数据，则四面体单元数目是六面体单元数目的 6 倍，这样会降低处理过程的数据处理效率，因此基于自适应划分的六面体单元在 BLT 重建过程中要比四面体单元效率更高，但是本文并没有对基于四面体和基于六面体的 BLT 的重建的精度进行比较和验证，这一点需要做进一步的比较。

通常 BLT 的重建问题最后都是转换为 Tikhonon 正则化的线性优化求解问题。虽然本文的重建结果表明该方法可以在一定精度的范围下对 BLT 进行重建，但是这种正则化方法重建效果不如其它的正则化方法，比如 l_p 范数正则化以及 l_1 正则化方法^[142, 143]。之前的研究中已经证明了这些方法在 BLT 重建和定量分析上具有很好的应用，因此在今后的研究中我们将对不同的正则化方法进行测试，以提高基于体素方法重建 BLT 的重建精度。

5.5 本章小结

本章提出了一种快速重建 BLT 的方法，该方法基于多图谱配准和自适应体素划分，主要目的是为了降低在多模态光学/CT 系统中 BLT 重建过程中数据处理的复杂性。基于多谱图配准的方法主要用于对小鼠内部器官的快速精确分割，从而避免人工手动分割过程，配准的结果表明该方法对小鼠器官的分割具有很好的适用性。自适应的六面体体素划分则能够更精确的表示器官的边界信息，而且同四面体单元相比处理更加简单而且更加节省存储空间。最终的重建结果表明该方法能够高效和准确地对生物自发光源进行重建。

第六章 结论和展望

6.1 研究结论

本文针对光子在生物组织中的传输和光源重建问题，在仿真平台和数值方法计算等四个方面进行了优化和加速。主要研究成果包括以下几个方面：

第一，针对分子影像设备昂贵以及已有 MC 仿真软件无法交互可视化的问题，开发了光学分子影像仿真平台——MOSE。平台底层采用基于 MC 算法和自由空间的仿真算法分别对光子在生物组织内以及自由空间中的传输过程进行仿真。该平台支持多种光学成像模态的仿真，包括生物自发荧光成像、扩散光学成像、激发荧光成像。相对于其它光传输仿真软件，该平台提供了交互界面和实时的可视化图形显示功能，为光学分子影像的仿真提供了有利的仿真工具。通过与真实实验验证，结果表明该平台的仿真结果与真实设备采集的结果具有很好的一致性。

第二，针对光子在组织中传输的 MC 仿真过程耗时的问题，分别提出了基于多核并行和基于 GPU 并行加速的仿真策略。因为光子在 MC 仿真中具有相互独立性，所以将并行加速技术用于光子传输的 MC 仿真过程。OpenMP 技术具有高度的并行抽象性，因此提出的多核 CPU 并行加速方法采用 OpenMP 技术实现。考虑到近些年 GPU 在并行计算中的广泛应用，我们基于计算统一设备构架实现了 GPU 并行加速 MC 的仿真过程。针对 GPU 设备特定的硬件结构，对光子传输的 MC 仿真过程在数据存储，读取，写入等方面进行了优化，同时也对在 GPU 设备上实现的随机数发生器做了优化处理。实验结果表明，两种加速方法的 MC 仿真同传统 MC 仿真相比具有很好的加速性能。

第三，针对 SP_N 方程数值求解光子在组织中的传输过程计算量大，求解过程复杂的问题，提出了基于 GPU 加速的 SP_N 方程求解方法。利用 CUDA 技术，在构建系统矩阵和线性方程组求解过程中均作了加速。考虑到系统矩阵的稀疏性，整个算法在压缩系数行格式存储的系统矩阵上实现，线性方程组采用了共轭梯度方法求解。在规则仿体、复杂仿体、小鼠实验上对提出的算法同传统方法分别作了计算精度和加速比测试，结果表明所提出的方法在保证精度的前提下具有更高的处理效率，最高加速比可达 25。讨论了不同大小光源和仿体大小对共轭梯度法求解线性方程组的收敛性影响。最终结果表明所提出的方法可以有效地对 SP_N 方程求解光传输问题进行加速。

第四，针对多模态 BLT/CT 系统中，BLT 重建过程复杂，特别是 CT 数据难以分割，重建过程四面体剖分复杂等问题，提出了基于多图谱配准以及自适应体素划分的方法加速 BLT 重建过程。图谱配准的方法已广泛用于图像自动分割中，将基于多图

谱配准的方法用于小鼠解剖结构的自动分割处理，克服了小鼠内部软组织的低对比度难以分割的问题。将组织进行自适应体素划分，避免了传统 BLT 重建必须对组织进行四面体的剖分过程。利用基于自适应体素的有限元方法对 BLT 进行重建，大大降低了数据处理量，提高了求解效率。最终的重建结果表明该方法能够高效和准确的重建光源。

6.2 研究展望

本文围绕着如何高效进行光学断层成像仿真求解和重建的问题，提出了不同的解决方案，包括光学分子影像仿真平台的开发和改进，利用并行加速技术加速光传输过程的仿真和求解，通过图谱配准等策略来提高处理效率等，但本文仍然存在一些不足和改进之处，主要包括以下方面。

第一，虽然本文开发了带交互界面和实时的可视化图形显示功能的光学分子影像仿真软件——MOSE，但是并没有在软件中集成 GPU 加速技术。GPU 加速技术为光传输 MC 仿真提供了有力的仿真工具，因此下一步我们准备将 GPU 加速模块加入到 MOSE 软件中。

第二，本文虽然实现了基于多核以及 GPU 加速的 MC 仿真，但是加速仿真过程中只能单独使用基于 OpenMP 多核加速或者 GPU 加速，并没有将两种并行加速模式结合起来。目前 OpenCL 通用并行语言为不同构架的并行加速提供了很好的接口^[144, 145]，可以利用 OpenCL 语言实现多核并行与 GPU 并行结合的并行加速模型，这样便可充分利用计算机的硬件资源。同时也注意到除了 Nvidia 公司提供的 GPU 加速器，Intel 公司也推出了 Xeon Phi 协处理器，我国天河二号超级计算机就利用了 CPU+Xeon Phi 协处理器模式，Phi 协处理器加速性能与目前主流的 GPU 性能相当^[144]。今后并行加速的发展趋势应该是多元并行化，由 OpenCL 提供对应的接口，充分利用计算机的硬件资源来进行加速。

第三，本文在 GPU 加速求解 SP_N 方程的研究中，采用了共轭梯度方法对 SP_N 方程的系统矩阵求解。多数情况下共轭梯度方法能够高效快速的求解系统矩阵，但是随着系统矩阵维数的增加，会造成不收敛的问题，尤其是对于高阶近似 SP_N 方程的系统矩阵求解。对共轭梯度求系统矩阵可以采用预处理的方法来克服不收敛的问题，当然也有一些其它的线性系统方程的求解方法，因此在今后的研究中会对此做进一步讨论。

最后，在第五章多图谱图谱配准小鼠过程中，仅仅对正常没有肿瘤的小鼠进行了配准，但是所提出的多图谱配准方法并不适用于含有肿瘤组织的小鼠的配准过程，尤其是对于肿瘤位于小鼠体内较深位置的情况。这一问题可以首先通过对非正常组织肿瘤组织进行检测，然后结合肿瘤位置的先验信息来解决，对于这种配准方法会在以后

的研究中做进一步探索。

参考文献

- [1] Weissleder R, Ntziachristos V. Shedding light onto live molecular targets [J]. *Nature medicine*, 2003, 9(1): 123-8.
- [2] Weissleder R, Pittet M J. Imaging in the era of molecular oncology [J]. *Nature*, 2008, 452(7187): 580-9.
- [3] Weissleder R. Scaling down imaging: molecular mapping of cancer in mice [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(1): 11-8.
- [4] Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier 1 [J]. *Radiology*, 1999, 212(3): 609-14.
- [5] Cai W, Chen X. Multimodality molecular imaging of tumor angiogenesis [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49 Suppl 2(113S-28S).
- [6] Bloch S, Lesage F, McIntosh L, et al. Whole-body fluorescence lifetime imaging of a tumor-targeted near-infrared molecular probe in mice [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2005, 10(5): 054003.
- [7] Gibson A P, Hebden J C, Arridge S R. Recent advances in diffuse optical imaging [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(4): R1-R43.
- [8] Kwon S, Ke S, Houston J P, et al. Imaging dose-dependent pharmacokinetics of an RGD-fluorescent dye conjugate targeted to avb3 receptor expressed in Kaposi's sarcoma [J]. *Mol Imaging*, 2005, 4(75-87).
- [9] Ntziachristos V, Ripoll J, Wang L H V, et al. Looking and listening to light: the evolution of whole-body photonic imaging [J]. *Nature Biotechnology*, 2005, 23(3): 313-20.
- [10] Shah K, Weissleder R. Molecular optical imaging: applications leading to the development of present day therapeutics [J]. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2005, 2(2): 215-25.
- [11] Paroo Z, Bollinger R A, Braasch D A, et al. Validating Bioluminescence Imaging as a High-Throughput, Quantitative Modality for Assessing Tumor Burden [J]. *Molecular Imaging*, 2004, 3(2): 117-24.
- [12] Hillman E M, Moore A. All-optical anatomical co-registration for molecular imaging of small animals using dynamic contrast [J]. *Nat Photonics*, 2007, 1(9): 526-30.
- [13] Graves E E, Ripoll J, Weissleder R, et al. A submillimeter resolution fluorescence molecular imaging system for small animal imaging [J]. *Medical Physics*, 2003, 30(5): 901-11.
- [14] Cong W X, Wang G, Kumar D, et al. Practical reconstruction method for bioluminescence tomography [J]. *Optics Express*, 2005, 13(18): 6756-71.
- [15] Dehghani H, Pogue B W, Poplack S P, et al. Multiwavelength three-dimensional near-infrared tomography of the breast: initial simulation, phantom, and clinical results [J]. *Applied Optics*, 2003, 42(1): 135-45.
- [16] Riley J, Dehghani H, Schweiger M, et al. 3D optical tomography in the presence of void regions [J]. *Optics Express*, 2000, 7(13): 462-7.
- [17] Wang G, Hoffman E, McLennan G, et al. Development of the first bioluminescent CT scanner [J]. *Radiology*, 2003, 229(566).
- [18] Zhang J, Chen D, Liang J, et al. Incorporating MRI structural information into bioluminescence tomography: system, heterogeneous reconstruction and in vivo quantification [J]. *Biomedical Optics Express*, 2014, 5(6): 1861-76.
- [19] Liu J, Wang Y, Qu X, et al. In vivo quantitative bioluminescence tomography using heterogeneous and homogeneous mouse models [J]. *Optics Express*, 2010, 18(12): 13102-13.
- [20] Wu P, Liu K, Zhang Q, et al. Detection of mouse liver cancer via a parallel iterative shrinkage method in hybrid optical/microcomputed tomography imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(12): 126012.

- [21] Han W, Cong W, Wang G. Mathematical study and numerical simulation of multispectral bioluminescence tomography [J]. International Journal of Biomedical Imaging, 2006, 2006.
- [22] Naser M A, Patterson M S. Algorithms for bioluminescence tomography incorporating anatomical information and reconstruction of tissue optical properties [J]. Biomedical optics express, 2010, 1(2): 512-26.
- [23] Naser M A, Patterson M S. Improved bioluminescence and fluorescence reconstruction algorithms using diffuse optical tomography, normalized data, and optimized selection of the permissible source region [J]. Biomedical optics express, 2011, 2(1): 169-84.
- [24] 骆勘, 田捷, 李慧, et al. 在体生物光学成像前向问题的研究 [J]. 中国体视学与图像分析, 2005, (1): 35-40.
- [25] Klose A D. The forward and inverse problem in tissue optics based on the radiative transfer equation: A brief review [J]. Journal of Quantitative Spectroscopy & Radiative Transfer, 2010, 111(11): 1852-3.
- [26] Firbank M, Arridge S R, Schweiger M, et al. An investigation of light transport through scattering bodies with non-scattering regions [J]. Physics in medicine and biology, 1996, 41(4): 767.
- [27] Okada E, Schweiger M, Arridge S R, et al. Experimental validation of Monte Carlo and finite-element methods for the estimation of the optical path length in inhomogeneous tissue [J]. Applied optics, 1996, 35(19): 3362-71.
- [28] Ma G, Delorme J-F, Gallant P, et al. Comparison of simplified Monte Carlo simulation and diffusion approximation for the fluorescence signal from phantoms with typical mouse tissue optical properties [J]. Applied Optics, 2007, 46(10): 1686-92.
- [29] Cong W, Shen H, Cong A X, et al. Integral equations of the photon fluence rate and flux based on a generalized Delta-Eddington phase function [J]. Journal of Biomedical Optics, 2008, 13(2): 024016.
- [30] Farrell T J, Patterson M S, Wilson B. A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo [J]. Medical physics, 1992, 19(4): 879-88.
- [31] Lewis E E, Palmiotti G. Simplified spherical harmonics in the variational nodal method [J]. Nuclear Science and Engineering, 1997, 126(1): 48-58.
- [32] Boone J M, Velazquez O, Cherry S R. Small-animal X-ray dose from micro-CT [J]. Molecular imaging, 2004, 3(3): 149-58.
- [33] Mitev K, Gerganov G, Kirov A S, et al. Influence of photon energy cuts on PET Monte Carlo simulation results [J]. Medical Physics, 2012, 39(7): 4175-86.
- [34] Wang M, Li Z. Simulations for gas flows in microgeometries using the direct simulation Monte Carlo method [J]. International Journal of Heat and Fluid Flow, 2004, 25(6): 975-85.
- [35] Boyle P, Broadie M, Glasserman P. Monte Carlo methods for security pricing [J]. Journal of economic dynamics and control, 1997, 21(8): 1267-321.
- [36] Wilson B C, Adam G. A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue [J]. Medical physics, 1983, 10(6): 824-30.
- [37] Wang L, Jacques S L, Zheng L. MCML--Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues [J]. Computer methods and programs in biomedicine, 1995, 47(2): 131-46.
- [38] Boas D A, Culver J P, Stott J J, et al. Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head [J]. Optics Express, 2002, 10(3): 159-70.
- [39] Li H, Tian J, Zhu F P, et al. A mouse optical simulation environment (MOSE) to investigate bioluminescent phenomena in the living mouse with the Monte Carlo method [J]. Academic Radiology, 2004, 11(9): 1029-38.
- [40] Margallo-Balbas E, French P J. Shape based Monte Carlo code for light transport in complex heterogeneous tissues [J]. Optics Express, 2007, 15(21): 14086-98.
- [41] Ren S, Chen X, Wang H, et al. Molecular Optical Simulation Environment (MOSE): A Platform for the Simulation of Light Propagation in Turbid Media [J]. Plos One, 2013, 8(4): e61304.

- [42] Shen H, Wang G. A tetrahedron-based inhomogeneous Monte Carlo optical simulator [J]. Physics in Medicine and Biology, 2010, 55(4): 947-62.
- [43] Shen H, Wang G. A study on tetrahedron-based inhomogeneous Monte Carlo optical simulation [J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(1): 44-57.
- [44] Fang Q. Mesh-based Monte Carlo method using fast ray-tracing in Plucker coordinates [J]. Biomedical Optics Express, 2010, 1(1): 165-175.
- [45] Luu J, Redmond K, Lo W C Y, et al. FPGA-based Monte Carlo computation of light absorption for photodynamic cancer therapy; proceedings of the Field Programmable Custom Computing Machines, 2009 FCCM'09 17th IEEE Symposium on, F, 2009 [C]. IEEE.
- [46] Lo W C Y, Redmond K, Luu J, et al. Hardware acceleration of a Monte Carlo simulation for photodynamic therapy treatment planning [J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(1): 014019.
- [47] Badal A, Badano A. Accelerating Monte Carlo simulations of photon transport in a voxelized geometry using a massively parallel graphics processing unit [J]. Medical Physics, 2009, 36(11): 4878-80.
- [48] Wang Y R, Li P C, Jiang C, et al. GPU accelerated electric field Monte Carlo simulation of light propagation in turbid media using a finite-size beam model [J]. Optics Express, 2012, 20(15): 16618-30.
- [49] Zhou B, Yu C X, Chen D Z, et al. GPU-accelerated Monte Carlo convolution/superposition implementation for dose calculation [J]. Medical Physics, 2010, 37(11): 5593-603.
- [50] Alerstam E, Svensson T, Andersson-Engels S. Parallel computing with graphics processing units for high-speed Monte Carlo simulation of photon migration [J]. Journal of Biomedical Optics, 2008, 13(6): 060504.
- [51] Ren N, Liang J, Qu X, et al. GPU-based Monte Carlo simulation for light propagation in complex heterogeneous tissues [J]. Optics Express, 2010, 18(7): 6811-23.
- [52] Fang Q, Boas D A. Monte Carlo Simulation of Photon Migration in 3D Turbid Media Accelerated by Graphics Processing Units [J]. Optics Express, 2009, 17(22):
- [53] Doronin A, Meglinski I. Peer-to-peer Monte Carlo simulation of photon migration in topical applications of biomedical optics [J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(9):0905041-3.
- [54] Doronin A, Meglinski I. Online object oriented Monte Carlo computational tool for the needs of biomedical optics [J]. Biomedical Optics Express, 2011, 2(9): 2461-9.
- [55] Pratx G, Xing L. Monte Carlo simulation of photon migration in a cloud computing environment with MapReduce [J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(12):
- [56] Shen H, Wang G. Reply to “Comment on ‘A study on tetrahedron-based inhomogeneous Monte-Carlo optical simulation’” [J]. Biomedical optics express, 2011, 2(5): 1265-7.
- [57] Fang Q. Comment on “A study on tetrahedron-based inhomogeneous Monte-Carlo optical simulation” [J]. Biomedical optics express, 2011, 2(5): 1258-64.
- [58] Arridge S R, Schweiger M, Hiraoka M, et al. A finite element approach for modeling photon transport in tissue [J]. Medical physics, 1993, 20(2 Pt 1): 299-309.
- [59] Hielscher A H, Alcouffe R E, Barbour R L. Comparison of finite-difference transport and diffusion calculations for photon migration in homogeneous and heterogeneous tissues [J]. Physics in Medicine and Biology, 1998, 43(5): 1285.
- [60] Schweiger M, Arridge S R, Hiraoka M, et al. The finite element method for the propagation of light in scattering media: boundary and source conditions [J]. Medical physics, 1995, 22(11 Pt 1): 1779-92.
- [61] He X, Hou Y, Chen D, et al. Sparse regularization-based reconstruction for bioluminescence tomography using a multilevel adaptive finite element method [J]. Journal of Biomedical Imaging, 2011, 2011(4).
- [62] Yi H, Chen D, Qu X, et al. Multilevel, hybrid regularization method for reconstruction of fluorescent molecular tomography [J]. Applied Optics, 2012, 51(7): 975-86.
- [63] Hu Z, Liang J, Yang W, et al. Experimental Cerenkov luminescence tomography of the mouse model with SPECT imaging validation [J]. Optics express, 2010, 18(24):

24441-50.

- [64] Chen D, Zhu S, Yi H, et al. Cone beam x-ray luminescence computed tomography: A feasibility study [J]. *Medical physics*, 2013, 40(3): 031111.
- [65] Klose A D, Larsen E W. Light transport in biological tissue based on the simplified spherical harmonics equations [J]. *Journal of Computational Physics*, 2006, 220(1):
- [66] Yuan Z, Zhang Q Z, Sobel E, et al. Comparison of diffusion approximation and higher order diffusion equations for optical tomography of osteoarthritis [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(5):
- [67] Yuan Z, Zhang Q Z, Sobel E, et al. Three-dimensional diffuse optical imaging of finger joints based on simplified spherical harmonics approximated-radiative transport model [M]//TROMBERG B J, YODH A G, TAMURA M, et al. *Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue* Viii. 2009.
- [68] Chu M, Dehghani H. Image reconstruction in diffuse optical tomography based on simplified spherical harmonics approximation [J]. *Optics Express*, 2009, 17(26): 24208-23.
- [69] Chu M, Vishwanath K, Klose A D, et al. Light transport in biological tissue using three-dimensional frequency-domain simplified spherical harmonics equations [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(8): 2493-509.
- [70] Lu Y J, Zhu B H, Shen H O, et al. Fully Parallel Adaptive Finite Element Simulation using the Simplified Spherical Harmonics Approximations for Frequency-domain Fluorescence-enhanced Optical Imaging; proceedings of the Conference on Multimodal Biomedical Imaging VI, San Francisco, CA, F Jan 22-23, 2011 [C]. Spie-Int Soc Optical Engineering.
- [71] Adams M L, Larsen E W. Fast iterative methods for discrete-ordinates particle transport calculations [J]. *Progress in nuclear energy*, 2002, 40(1): 3-159.
- [72] Yang D, Chen X, Ren S, et al. Influence investigation of a void region on modeling light propagation in a heterogeneous medium [J]. *Applied optics*, 2013, 52(3): 400-8.
- [73] Yang D, Chen X, Peng Z, et al. Light transport in turbid media with non-scattering, low-scattering and high absorption heterogeneities based on hybrid simplified spherical harmonics with radiosity model [J]. *Biomedical optics express*, 2013, 4(10): 2209-23.
- [74] Sikorski Z, Furmanczyk M, Przekwas A J. Modeling of photon migration in the human lung using a finite volume solver - art. no. 60861Z; proceedings of the 7th Conference on Biomedical Thermoacoustics, Optoacoustics, and Acousto-Optics, San Jose, CA, F Jan 22-26, 2006 [C].
- [75] Lam S, Lesage F, Intes X. Time domain fluorescent diffuse optical tomography: analytical expressions [J]. *Optics Express*, 2005, 13(7): 2263-75.
- [76] Montejo L D, Kim H K, Hielscher A H. A Finite-Volume Algorithm for Modeling Light Transport with the Time-Independent Simplified Spherical Harmonics Approximation to the Equation of Radiative Transfer; proceedings of the Conference on Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue IX, San Francisco, CA, F Jan 23-26, 2011 [C]. Spie-Int Soc Optical Engineering.
- [77] 贺小伟. 生物发光断层成像中光源重建逆问题研究 [D] [D]; 西安电子科技大学, 2011.
- [78] 张岐坦. 基于压缩感知的生物发光断层成像重建方法研究 [D]; 西安电子科技大学, 2013.
- [79] Klar A, Lang J, Seaid M. Adaptive solutions of SPN-approximations to radiative heat transfer in glass [J]. *International Journal of Thermal Sciences*, 2005, 44(11): 1013-23.
- [80] Li W, Yi H J, Zhang Q T, et al. Extended Finite Element Method with Simplified Spherical Harmonics Approximation for the Forward Model of Optical Molecular Imaging [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012.
- [81] Lu Y, Zhang X, Douraghy A, et al. Source reconstruction for spectrally-resolved bioluminescence tomography with sparse a priori information [J]. *Optics express*, 2009, 17(10): 8062-80.
- [82] Gao H, Zhao H. Multilevel bioluminescence tomography based on radiative

- transfer equation Part 1: l1 regularization [J]. Optics Express, 2010, 18(3): 1854-71.
- [83] Gao H, Zhao H. Multilevel bioluminescence tomography based on radiative transfer equation Part 2: total variation and l1 data fidelity [J]. Optics Express, 2010, 18(3): 2894-912.
- [84] Zhang Q, Qu X, Chen D, et al. Experimental three-dimensional bioluminescence tomography reconstruction using the lp regularization [J]. Advanced Science Letters, 2012, 16(1): 125-9.
- [85] Wang G, Li Y, Jiang M. Uniqueness theorems in bioluminescence tomography [J]. Medical physics, 2004, 31(8): 2289-99.
- [86] Liu J, Chen D, Li X, et al. In vivo quantitative reconstruction studies of bioluminescence tomography: effects of peak-wavelength shift and model deviation [J]. Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, 2010, 57(10): 2579-82.
- [87] Wang H, Stout D B, Chatzioannou A F. Estimation of Mouse Organ Locations Through Registration of a Statistical Mouse Atlas With Micro-CT Images [J]. Ieee Transactions on Medical Imaging, 2012, 31(1): 88-102.
- [88] Nvidia C. Compute unified device architecture programming guide [J]. 2007,
- [89] Alerstam E, Lo W C Y, Han T D, et al. Next-generation acceleration and code optimization for light transport in turbid media using GPUs [J]. Biomedical Optics Express, 2010, 1(2): 658-75.
- [90] Hutchens M, Luker G D. Applications of bioluminescence imaging to the study of infectious diseases [J]. Cellular Microbiology, 2007, 9(10): 2315-22.
- [91] Dothager R S, Flentie K, Moss B, et al. Advances in bioluminescence imaging of live animal models [J]. Current Opinion in Biotechnology, 2009, 20(1): 45-53.
- [92] Rice B W, Cable M D, Nelson M B. In vivo imaging of light-emitting probes [J]. Journal of Biomedical Optics, 2001, 6(4): 432-40.
- [93] Meyer H, Garofaiakis A, Zacharakis G, et al. Noncontact optical imaging in mice with full angular coverage and automatic surface extraction [J]. Applied Optics, 2007, 46(17): 3617-27.
- [94] Keren S, Gheysens O, Levin C S, et al. A Comparison Between a Time Domain and Continuous Wave Small Animal Optical Imaging System [J]. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 2008, 27(1): 58-63.
- [95] Jie T, Jing B, Xiu Ping Y, et al. Multimodality Molecular Imaging [J]. Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE, 2008, 27(5): 48-57.
- [96] Klose A D, Hielscher A H. Fluorescence tomography with simulated data based on the equation of radiative transfer [J]. Optics Letters, 2003, 28(12): 1019-21.
- [97] Keijzer M, Jacques S L, Prahl S A, et al. Light distributions in artery tissue: Monte Carlo simulations for finite-diameter laser beams [J]. Lasers in surgery and medicine, 1989, 9(2): 148-54.
- [98] 任努努, 陈多芳, 陈雪利, et al. 光学分子影像仿真平台 MOSE 的设计与实现 [J]. 计算机科学, 2011, 38(5): 268-71.
- [99] Siebers J, Keall P, Libby B, et al. Comparison of EGS4 and MCNP4b Monte Carlo codes for generation of photon phase space distributions for a Varian 2100C [J]. Physics in medicine and biology, 1999, 44(12): 3009.
- [100] Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. GEANT4-a simulation toolkit [J]. Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment, 2003, 506(3).
- [101] Jahnke L K R, Fleckenstein J, Clausen S, et al. GPU-acceleration of GEANT4-based Monte Carlo simulations for radio therapy [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2008, 72(1): S628-S.
- [102] Carter W, Wolf E. Coherence properties of lambertian and non-lambertian sources* [J]. JOSA, 1975, 65(9): 1067-71.
- [103] Dominguez J B, Berube-Lauzier Y. Diffuse light propagation in biological media by a time-domain parabolic simplified spherical harmonics approximation with ray-divergence effects (vol 49, pg 1414, 2010) [J]. Applied Optics, 2011, 50(17): 2699-700.
- [104] Ripoll J, Ntziachristos V. Imaging scattering media from a distance: Theory and applications of noncontact optical tomography [J]. Modern Physics Letters B, 2004,

18(28-29).

- [105] Li J, Zhang Q. Mixed programming of Visual C++ based on dynamic link library [J]. Computer Engineering and Design, 2010, 31(9): 2140-3.
- [106] Swanke J E. Visual C++ MFC programming by example [M]. CMP books, 1998.
- [107] Shreiner D, Group B T K O A W. OpenGL programming guide: the official guide to learning OpenGL, versions 3.0 and 3.1 [M]. Pearson Education, 2009.
- [108] Chen J, Venugopal V, Intes X. Diffuse optical tomography with Time-gated Perturbation Monte Carlo Method; proceedings of the Conference on Multimodal Biomedical Imaging IV, San Jose, CA, F 2009 Jan 24-26, 2009 [C]. 2009.
- [109] Multi-Processing O-O. API Specification for Parallel Programming [M].
- [110] Lo W C Y, Han T D, Rose J, et al. GPU-accelerated Monte Carlo simulation for photodynamic therapy treatment planning; proceedings of the European Conferences on Biomedical Optics, F, 2009 [C]. International Society for Optics and Photonics.
- [111] Matsumoto M, Nishimura T. Mersenne twister: a 623-dimensionally equidistributed uniform pseudo-random number generator [J]. ACM Trans Model Comput Simul, 1998, 8(1): 3-30.
- [112] Wang E, Zhang Q, Shen B, et al. Intel math kernel library [M]. High-Performance Computing on the Intel® Xeon Phi™. Springer, 2014: 167-88.
- [113] Howes L, Thomas D. Efficient random number generation and application using CUDA [J]. GPU gems, 2007, 3(805-30).
- [114] Zheng H, Han W M. On simplified spherical harmonics equations for the radiative transfer equation [J]. Journal of Mathematical Chemistry, 2011, 49(8): 1785-97.
- [115] Liu K, Lu Y J, Tian J, et al. Evaluation of the simplified spherical harmonics approximation in bioluminescence tomography through heterogeneous mouse models [J]. Optics Express, 2010, 18(20): 20988-1002.
- [116] Liu K, Tian J, Qin C H, et al. In vivo heterogeneous tomographic bioluminescence imaging via a higher-order approximation forward model; proceedings of the Conference on Medical Imaging 2011 - Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging, Lake Buena Vista, FL, F Feb 13-16, 2011 [C]. Spie-Int Soc Optical Engineering.
- [117] Lu Y, Zhu B, Shen H, et al. A parallel adaptive finite element simplified spherical harmonics approximation solver for frequency domain fluorescence molecular imaging [J]. Physics in Medicine and Biology, 2010, 55(16): 4625-45.
- [118] Lu Y J, Chatzioannou A F, Ieee. Parallel Adaptive Finite Element Simulation for Optical Molecular Imaging with Simplified Spherical Harmonics Approximation [M]. 2008 Ieee Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. 2009: 3314-7.
- [119] Schweiger M. GPU-accelerated finite element method for modelling light transport in diffuse optical tomography [J]. Journal of Biomedical Imaging, 2011, 2011(10).
- [120] Ribbens C J, Pitts G G, Watson L T. Parallel ELLPACK for shared memory multiprocessors [J]. Computing Systems in Engineering, 1993, 4(4): 531-40.
- [121] Bell N, Garland M: NVIDIA Technical Report NVR-2008-004, NVIDIA Corporation, 2008.
- [122] Multiphysics C. Comsol Inc [J]. Burlington, MA, 2005,
- [123] Soling A, Rainov N G. Bioluminescence imaging in vivo - application to cancer research [J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2003, 3(7): 1163-72.
- [124] Badr C E, Tannous B A. Bioluminescence imaging: progress and applications [J]. Trends in Biotechnology, 2011, 29(12): 624-33.
- [125] Luo S, Zhang E, Su Y, et al. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging [J]. Biomaterials, 2011, 32(29): 7127-38.
- [126] Wang G, Cong W, Durairaj K, et al. In vivo mouse studies with bioluminescence tomography [J]. Optics Express, 2006, 14(17): 7801-9.
- [127] Wang G, Shen H, Liu Y, et al. Digital spectral separation methods and systems for bioluminescence imaging [J]. Optics Express, 2008, 16(3): 1719-32.
- [128] Wu L H, Zhao H J, Wang X, et al. Enhancement of fluorescence molecular tomography with structural-prior-based diffuse optical tomography: combating optical background uncertainty [J]. Applied Optics, 2014, 53(30): 6970-82.

- [129] Willekens I, Lahoutte T, Buls N, et al. Time-Course of Contrast Enhancement in Spleen and Liver with Exia 160, Fenestra LC, and VC [J]. Molecular Imaging and Biology, 2009, 11(2): 128-35.
- [130] Park H, Bland P H, Meyer C R. Construction of an abdominal Probabilistic atlas and its application in segmentation [J]. Ieee Transactions on Medical Imaging, 2003, 22(4): 483-92.
- [131] Isgum I, Staring M, Rutten A, et al. Multi-Atlas-Based Segmentation With Local Decision Fusion-Application to Cardiac and Aortic Segmentation in CT Scans [J]. Ieee Transactions on Medical Imaging, 2009, 28(7): 1000-10.
- [132] Platero C, Tobar M C. A multiatlas segmentation using graph cuts with applications to liver segmentation in CT scans [J]. Computational and mathematical methods in medicine, 2014, 2014(182909).
- [133] Baiker M, Staring M, Lowik C W G M, et al. Automated Registration of Whole-Body Follow-Up MicroCT Data of Mice [J]. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (Miccai 2011), Pt II, 2011, 6892(516-23).
- [134] Lu Y J, Sevick-Muraca E M, Ieee. FLUORESCENCE-ENHANCED OPTICAL TOMOGRAPHY WITH A RADIATIVE TRANSFER-BASED MODEL [J]. 2011 8th Ieee International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro, 2011, 484-7.
- [135] Brendel B, Ziegler R, Nielsen T. Algebraic reconstruction techniques for spectral reconstruction in diffuse optical tomography [J]. Applied Optics, 2008, 47(34): 6392-403.
- [136] Zhong J H, Tian J, Yang X, et al. Forward model of Cerenkov luminescence tomography with the third-order simplified spherical harmonics approximation; proceedings of the Conference on Medical Imaging 2011 - Physics of Medical Imaging, Lake Buena Vista, FL, F Feb 13-17, 2011 [C]. Spie-Int Soc Optical Engineering.
- [137] Yan G, Tian J, Zhu S, et al. Fast cone-beam CT image reconstruction using GPU hardware [J]. Journal of X-Ray Science and Technology, 2008, 16(4): 225-34.
- [138] Chen X, Gao X, Qu X, et al. A study of photon propagation in free-space based on hybrid radiosity-radiance theorem [J]. Optics Express, 2009, 17(18): 16266-80.
- [139] He X, Liang J, Wang X, et al. Sparse reconstruction for quantitative bioluminescence tomography based on the incomplete variables truncated conjugate gradient method [J]. Optics Express, 2010, 18(24): 24825-41.
- [140] Dogdas B, Stout D, Chatzioannou A F, et al. Digimouse: a 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data [J]. Physics in Medicine and Biology, 2007, 52(3): 577-87.
- [141] Zhao H, Doyle T C, Coquoz O, et al. Emission spectra of bioluminescent reporters and interaction with mammalian tissue determine the sensitivity of detection in vivo [J]. Journal of Biomedical Optics, 2005, 10(4): 041210.
- [142] Zhang Q, Chen X, Qu X, et al. Comparative studies of l(p)-regularization-based reconstruction algorithms for bioluminescence tomography [J]. Biomedical Optics Express, 2012, 3(11): 2916-36.
- [143] Loris I, Nolet G, Daubechies I, et al. Tomographic inversion using l(1)-norm regularization of wavelet coefficients [J]. Geophysical Journal International, 2007, 170(1): 359-70.
- [144] Coronado E, Indalecio G, Garcia-Loureiro A. Study of basic vector operations on Intel Xeon Phi and NVIDIA Tesla using OpenCL [J]. Annals of Multicore and GPU Programming, 2015, 2(1): 66-80.
- [145] Smistad E, Elster A C, Lindseth F. Real-time gradient vector flow on GPUs using OpenCL [J]. Journal of Real-Time Image Processing, 2015, 10(1): 67-74.

致谢

时光飞逝，五年多的研究生及博士学习时光即将结束。在过去的几年里，有成功的喜悦，有拼搏的汗水，也有失败的教训。在论文即将完成之日，特向敬爱的老师、同学、朋友、亲人以及所有帮助过我的人表达最诚挚的谢意！

首先我要感谢梁继民老师，自从本科时期做科研训练和毕业设计开始，梁老师就无私的指导我的毕业论文和科研工作。梁老师对我的悉心指导和循循教诲将使我受益终生。梁老师对本领域前沿课题的把握和关键问题的指引为我研究工作指明了方向。梁老师渊博的知识面、敏锐的洞察力，严谨的学术风格、平易近人的亲和力给我们展示了一名真正的教师和科研工作者形象。他严谨治学、实事求是的科研作风潜移默化地影响了我。值此毕业之际，向梁老师表示由衷的感谢。

我还要感谢田捷老师，田老师“做人做事做学问”的理念使我受益匪浅，田老师忘我的工作精神，严谨的治学理念和乐观的人生态度时刻激励着我不断奋斗，田老师不辞辛苦的工作为实验室创造了优质的硬件条件。在此向田老师表示衷心的感谢。

同样要感谢陈雪利副教授，自从攻读博士之后，陈老师就常常对我的科研工作给予指导和帮助，每一篇论文陈老师都会细心的修改和提出建议，今天成绩的取得离不开他的帮助和关心。陈老师不辞辛苦的工作以及严谨的治学态度使我深受鼓舞。在此向陈老师致以真诚的感谢。

另外，我要感谢与实验室一直合作的伦斯勒理工学院的王革教授，王老师渊博的知识和超前的视野让人深深的敬佩和折服，以及 MathWorks 公司的沈海鸥老师，哈佛大学医学院的房骞骞老师，感谢你们在科研方向的帮助和指导。

在论文完成之际，同样感谢实验室的屈晓超老师，朱守平老师，陈多芳老师，曹旭老师，赵恒老师，王福老师的指导和帮助。感谢已毕业的任努努师兄在编程技术和知识体系方面的帮助和指导。感谢毕业的彭宽师兄，刘俊廷师兄，李维师兄，张岐坦师兄，胡振华师姐，易黄建师姐，辛静师姐，张春晖师兄，张军师兄平时的学术指导和帮助。同样感谢同届一起读博的赵凤军，陈冬梅，杨德富同学，跟你们在一起总有无限的欢乐。感谢 MOSE 组刘宏亮，崔施展，何晨平，常元江，王海龙，辛红，王钏，高明杰同学的帮助。同样感谢冯广图和周军强两位师兄，跟你们在一起能学到很多。感谢曹欣，刘红波，刘沐寒，彭冬，代云鹏，孟凡珍，徐真真，卫晨，朱元强，胡磊，赵伟强等师弟师妹在平时生活中的帮助和鼓励。另外感谢实验室的李亚磊，钟志成，周爽，杨乐，鞠金彩，卢楠，陈茜，田杰，宁苗等同学在一起的学习和陪伴。感谢孙芳芳师妹，你的天真和无邪总能给实验室带来欢乐，感谢师弟冉超，宋亚鹏，彭真，梁伟，马德超，朱孟波，陈春林，徐显辉，印泽亮，师妹孙玉林，钞田田，张

瑞，鱼迎珍，实验室气氛因为你们而变得更加欢乐。感谢一个寝室的吕龙龙和许克东师兄，跟你们交流总有聊不完的话题。

最后，我要深深感谢我的家人，没有你们的支持我是无法完成博士学业的，感谢父母二十多年含辛茹苦的养育，感谢我的姐姐和姐夫，因为有你们在家对父母悉心照顾，我才能安心去全力以赴做科研。感谢你们对我的鼓励和支持。

作者简介

1. 基本情况

任胜寒，男，河北石家庄人，1987年1月出生，西安电子科技大学电子工程学院模式识别与智能系统专业2011级博士研究生。

2. 教育背景

2006.08~2010.07 就读于西安电子科技大学电子工程学院电子信息工程专业，获工学学士学位

2010.08~2011.08 就读于西安电子科技大学电子工程学院模式识别与智能系统专业，获工学硕士学位

2011.08~西安电子科技大学电子工程学院模式识别与智能系统专业博士研究生

3. 攻读博士学位期间的研究成果

3.1 发表学术论文

- [1] **Shenghan Ren**, Xueli Chen, Hailong Wang, Xiaochao Qu, Ge Wang, Jimin Liang, and Jie Tian. Molecular Optical Simulation Environment (MOSE): A Platform for the Simulation of Light Propagation in Turbid Media. *PLoS ONE*, 8(4):e61304, 2013.
- [2] **Shenghan Ren**, Haihong Hu, Gen Li, Xu Cao, Shouping Zhu, Xueli Chen, and Jimin Liang. Multi-atlas registration and adaptive hexahedral voxel discretization for fast bioluminescence tomography. *Biomedical Optics Express*, 7(4): 1549-1560, 2016.
- [3] **Shenghan Ren**, Xueli Chen , Xu Cao, Shouping Zhu, and Jimin Liang, GPU accelerated simplified harmonic spherical approximation equations for three dimensional optical imaging. *Chinese Optics Letters*, 14(7), 2016.
- [4] Defu Yang, Xueli Chen, **Shenghan Ren**, Xiaochao Qu, Jie Tian, and Jimin Liang, Influence investigation of void region on modeling light propagation in heterogeneous medium. *Applied Optics*, 52(3): 400-408, 2013.

- [5] Xueli Chen, Fangfang Sun, Defu Yang, **Shenghan Ren**, Qian Zhang, Jimin Liang. Hybrid simplified spherical harmonics with diffusion equation for light propagation in tissues. *Physics in medicine and biology*, 60(16): 6305,2015.
- [6] **Shenghan Ren**, Xueli Chen, Hong Xin, Jimin Liang, Jie Tian, "Comparative studies of Henyey-Greenstein phase function and its modification for Monte Carlo simulation". Proceeding of the World Molecular Imaging Congress 2014, Sep. 2014. (Abstract)
- [7] **Shenghan Ren**, Xueli Chen, Xiaochao Qu, Jimin Liang, Jie Tian. A Monte Carlo method based endoscopic optical imaging study using Molecular Optical Simulation Environment(MOSE), Proceeding of the World Molecular Imaging Congress 2012, Sep. 2012. (Abstract)

3.2 申请的发明专利

- [1] 梁继民, 任胜寒, 李根, 陈雪利, 曹旭, 朱守平, 一种基于自适应体素细分的光学断层方法, 中国发明专利, 申请号: 201610153704.1

3.3 参与项目

- [1] 国家重点基础研究发展计划（973 计划）子课题, 多源影像信息融合与计算平台及多模态成像系统, 2011.1-2015.12, 负责光学分子影像计算平台的设计与开发。
- [2] 国家自然科学基金重大项目, 多模态分子成像理论、信息融合与在体定量分析, 2011.1-2014.12, 负责光学断层重建和在体定量分析。
- [3] 陕西省自然科学基础研究计划重点项目, 基于体素的组织特异性光学-磁共振融合分子成像方法, 2015.1-2017.12, 负责多模态数据的融合和基于体素的光学断层重建方法研究。